

PARIS VII Année 1971

THÈSE

NO

77

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe BLANCHET

né le 17 novembre 1938 à Cauderan (33)

Interne des Hôpitaux de Paris

Attaché assistant à la

Faculté de Médecine Lariboisière St. Louis

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES
MANIFESTATIONS CUTANÉES DU
SYNDROME CARCINOÏDIEN

Président : M. R. DEGOS, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PARIS VII Année 1971

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe BLANCHET

né le 17 novembre 1938 à Cauderan (33)

Interne des Hôpitaux de Paris

Attaché assistant à la

Faculté de Médecine Lariboisière St. Louis

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES
MANIFESTATIONS CUTANÉES DU
SYNDROME CARCINOÏDIEN

Président : M. R. DEGOS, Professeur



A mes Parents

En témoignage de mon affection.

A ma Soeur et à mon beau-frère,

A mon Neveu,

A mon cousin Jean FRANÇOIS et sa Famille,

A mon cousin Roger MAGNARD et sa Famille,

A tous mes Amis,

Très affectueusement.

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Robert DEGOS

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En remerciement du précieux enseignement qu'il m'a donné à l'Hôpital Saint-Louis où j'ai été son externe puis son interne.

En témoignage de mon profond respect et de ma vive gratitude.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Félix Pierre MERKLEN

Professeur de pathologie expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

Auprès duquel j'ai acquis mes premières
notions de dermatologie et qui fut à
l'origine de ma vocation.

En remerciement de l'enseignement qu'il
m'a donné à l'Hôpital Saint-Louis et au
Laboratoire de pathologie expérimentale
où j'ai eu l'honneur d'être Attaché-
Assistant pendant trois ans.

En témoignage de ma vive reconnaissance.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

En témoignage de ma respectueuse admiration et de ma gratitude pour le précieux enseignement qu'il m'a prodigué.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Bernard DUPERRAT

Professeur de clinique dermatologique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

Qui m'a fait bénéficier de son enseignement si riche et si vivant.

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon respectueux attachement.

A mon Maître

Monsieur le Professeur René WOLFROMM

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital ROTHSCHILD

Qui m'a initié à l'allergologie.

En témoignage de ma vive reconnaissance
et de mon fidèle attachement.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Agrégé R. TOURAINÉ

Médecin de l'Hôpital Henri Mondor

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
qui m'a guidé de ses conseils éclairés
dans sa réalisation.

En témoignage de ma profonde gratitude
et de mon sincère attachement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

EXTERNAT :

Docteur J. WEILL
Docteur J. MIALARET
Professeur J. CATINAT
Professeur M. AUSSANNAIRE
Docteur R. DUPUY
Professeur Y. BOUVRAIN
Professeur F.P. MERKLEN
Docteur P. de GRACIANSKY
Professeur R. DEGOS

INTERNAT :

Professeur H. BROCARD
Professeur A. LEMAIRE
Professeur R. WOLFROMM
Professeur B. DUPERRAT
Professeur R. DEGOS
Professeur B. DUPERRAT
Professeur J. BERNARD
Professeur R. DEGOS
Professeur F.P. MERKLEN

Avec l'expression de ma déferente gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. CIVATTE

Médecin des Hôpitaux de Paris

En remerciement pour l'enseignement
qu'il m'a dispensé lorsque j'étais son
externe puis son interne.

En témoignage de mon profond respect
et de mon fidèle dévouement.

A Monsieur le Professeur Agrégé COTTENOT

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui m'a accueilli au laboratoire de pa-
thologie expérimentale et m'a fait béné-
ficiaire de son enseignement.

En témoignage de ma vive gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé PUISSANT

Médecin des Hôpitaux de Paris

En remerciement pour la confiance et
pour l'amitié qu'il m'a toujours témoi-
gnées.

Qu'il trouve ici l'expression de mon
sincère attachement.

Aux Docteurs J. DELORT et E. LORTAT-JACOB

Avec ma vive reconnaissance et mon fidèle attachement.

Au Docteur J. LAGRANGE,

Au Docteur R. PRINGUET,

Au Docteur Ch. GALLOUEDEC

Avec l'assurance de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur J. DEBRAY,

A Monsieur le Professeur E. HOUSSET,

A Monsieur le Professeur Agrégé S. BELAICH,

A Monsieur le Professeur Agrégé M. BOIRON,

A Monsieur le Professeur Agrégé D. HERMAN,

A Monsieur le Professeur Agrégé Cl. JACQUILLAT,

A Monsieur le Professeur Agrégé J. TANZER,

et à mes conférenciers d'Externat et d'Internat :

Les Docteurs L. DUJARIER et M. BOMBART,

Les Docteurs J.C. HESSE ; J.P. LALARDRIE et R. CAQUET,

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

J'adresse tous mes remerciements au Professeur Agrégé GODEAU et au Professeur Agrégé MALAFOSSE pour les renseignements qu'ils ont bien voulu me fournir concernant ce travail.

PLAN

. INTRODUCTION	p. 1
. OBSERVATION	p. 3
. HISTORIQUE	p. 13
. LE SYNDROME CARCINOÏDIEN	p. 17
. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	p. 25
. PHYSIOPATHOLOGIE	p. 31
. LES MANIFESTATIONS CUTANÉES DU SYNDROME	p. 37
- Phénomènes vaso-moteurs paroxystiques	
- Télangiectasies et érythèmes permanents	
- Pigmentation et syndrome pellagroïde	
- Métastases cutanées	
- Modifications sclérodermiques des membres inférieurs	
- La pachydermie plicaturée du front et du cuir chevelu	
- Les manifestations rares au cours du syndrome carcinoïdien	
. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	p. 51
- des manifestations vaso-motrices	
- des télangiectasies et des érythèmes permanents	
- du syndrome pellagroïde	
. TRAITEMENT	p. 63
. CONCLUSIONS	p. 69
. BIBLIOGRAPHIE .	

INTRODUCTION

Le syndrome carcinoïdien est un syndrome rare qui a été individualisé en 1952.

A l'occasion d'une observation particulière de ce syndrome avec troubles cutanés inauguraux, permanents et prédominants, il nous a paru intéressant de reprendre l'étude de la question afin de replacer les manifestations cutanées dans leur contexte général.

Après l'exposé de l'histoire, nous ferons une revue générale des manifestations cliniques et biologiques de cette affection.

- Nous détaillerons les examens les plus importants pour affirmer le diagnostic.

- Nous développerons l'anatomie pathologique des tumeurs carcinoïdes et de leurs métastases sécrétantes à la lumière des travaux de A. PAGES.

- Nous essaierons ensuite de préciser l'importance du trouble du métabolisme du tryptophane et le rôle des kinines dans la physiopathologie des manifestations générales et cutanées.

- Nous nous attacherons tout particulièrement à l'étude des différentes manifestations cutanées qui peuvent survenir au cours de ce syndrome. Nous évoquerons les diagnostics différentiels que certaines d'entre elles peuvent faire discuter.

- Nous terminerons par l'étude des différentes thérapeutiques actuellement utilisées.

OBSERVATION

Madame R ..., née en 1931, consulte dans le service du Pr. DEGOS le 7.10.1965 pour des nappes télangiectasiques et érythrosiques siégeant sur le visage, le décolleté, les bras et le dos.

ANTECEDENTS

Depuis l'enfance, cette malade a toujours eu une bonne santé. Elle présente toutefois un terrain émotif et une tendance aux ecchymoses que l'on retrouve aussi chez sa mère et sa soeur.

La première grossesse en 1951 se déroule de façon satisfaisante et l'accouchement est normal.

En 1953, une salpingo-ovariectomie gauche doit être pratiquée après un épisode de salpingite.

Une plastie tubaire droite est effectuée en 1958. La même année, une deuxième grossesse se déroule normalement.

HISTOIRE DE LA MALADIE

C'est par des manifestations cutanées que la maladie a débuté en mai 1962. A cette époque, de petites taches rouges apparaissent sur le visage, le haut des bras et le décolleté, les taches seraient survenues au décours d'un traitement de cicatrices d'acné par peeling (mars 1962). Il n'y a eu aucune exposition solaire déclenchante. Ces anomalies cutanées vont atteindre progressivement les bras et le thorax.

Au cours de l'évolution, ces plaques foncent, deviennent rouge sombre.

Lors de sa première consultation dans le service (7 octobre 1965), la malade est enceinte (3ème grossesse). Elle présente sur le visage, la poitrine, le bas du dos et la région épigastrique des nappes violacées, parsemées de petits points purpuriques et de fines télangiectasies. La nuque, le bas du cou ainsi que l'emplacement des bretelles sont respectés.

Les examens pratiqués en ville le 17.4.65 sont normaux :

N.F.S. : 4.430.000 G.R.

6.900 G.B.

230.000 Plaquettes.

La V.S. est à 1/4. Les temps de saignement et de coagulation sont normaux. Les antistreptolysines sont à 50 unités. La glycémie est à 0,85 g/l.

On ne pratique aucun autre examen ni traitement du fait de la grossesse. Le 13 décembre 1965, l'accouchement se déroule normalement après une grossesse de sept mois marquée par quelques hémorragies utérines.

Depuis cet accouchement, l'état général reste excellent mais les lésions s'étendent jusqu'aux avant-bras. Les oreilles deviennent cyanotiques. Il n'existe aucune dyspnée, aucun amaigrissement.

Le 11 mars 1966, Madame R ... consulte à nouveau devant l'extension des signes cutanés. L'examen cardio-vasculaire est normal.

De nouveaux examens sont pratiqués : "On ne trouve aucun trouble biologique de la crase sanguine et aucune anomalie de l'électrophorèse et de l'immuno-électrophorèse. Par ailleurs, la vitesse de sédimentation est normale et les gamma-globulines non augmentées permettent d'éliminer toute affection de type collagénose ou dysprotéïnémie".

Deux biopsies cutanées sont effectuées (n° 16.301)

"Sur la première, pratiquée dans une zone télangiectasique, on note la présence dans le derme superficiel et moyen de capillaires dilatés, gorgés de sang. Les coupes en congélation après coloration par le soudan IV n'ont pas montré de surcharge particulière".

"Sur la seconde biopsie, pratiquée en peau saine aucune altération histologique n'a été notée".

Les lésions cutanées vont s'étendre progressivement, atteignant l'abdomen en 1967. Au cours de cette évolution, les plaques prennent une teinte violet foncé.

Le 20 novembre 1967, une troisième biopsie cutanée (n° 18.788) montre un aspect très voisin de la précédente : "l'image histologique est avant tout celle d'une lésion angiomateuse".

De décembre 1967 à mars 1968, un traitement associant CORTANCYL (4 comprimés par jour) et CHLORAMINOPHENE (6 comprimés par jour) est institué sans résultat.

Une nouvelle étude de la crase sanguine, faite en novembre 1968, ne montre qu'une discrète thrombopénie.

La malade ayant signalé un certain degré de sensibilité au froid, on effectue une recherche de cryoglobuline qui est négative. L'immuno-électrophorèse est normale.

Le 7.11.68, on effectue une quatrième biopsie cutanée sur la face interne du bras gauche. "L'examen histologique met en évidence sur les préparations standard des cavités vasculaires situées dans le derme superficiel. Ces cavités vasculaires, bordées par un simple endothélium sont gorgées de sang. La coloration de Turnbull permet de mettre en évidence de très discrets dépôts de pigment ferrique autour de ces cavités. De rares infiltrats inflammatoires, lympho-histiocytaires sont notés autour des vaisseaux. On ne note pas sur les préparations standard de dépôts particuliers à l'intérieur des formations vasculaires. Les colorations électives (P.A.S., bleu de TOLUIDINE, bleu ALCYAN, Rouge Congo, violet de PARIS) n'ont pas mis en évidence de surcharges particulières. Les coupes en congélation après coloration par le SOUDAN IV n'ont pas fait apparaître de formations lipidiques".

L'image histologique est avant tout celle d'une lésion angiomateuse et purpurique.

C'est en février 1969, à l'occasion d'une nouvelle consultation, que le diagnostic va être évoqué par le Pr. TOURAINE.

L'interrogatoire permet de retrouver chez cette malade un certain nombre de troubles existant depuis deux ou trois ans mais qui ne l'avaient pas alarmée : c'est l'augmentation de leur fréquence et de leur intensité qui va l'inquiéter.

Il existe des manifestations du type bouffées de chaleur intenses, associées à une impression de congestion du visage.

Rétrospectivement, la malade s'aperçoit que ces bouffées de chaleur coïncidaient avec l'apparition de taches rouges sur le cou et le décolleté. Ces taches notées pour la première fois en 1958 pendant la deuxième grossesse, donnent une sensation passagère de chaleur cutanée et disparaissent en cinq minutes. Les manifestations vasomotrices surviennent surtout après les repas, après l'absorption de bois-

so ns chaudes ou après une émotion . Elles peuvent s'associer à des fourmillements au niveau des mains . Les bouffées de chaleur ont été interprétées par la malade comme une conséquence de son ovariectomie .

Depuis 1967, elle présente aussi une sensation pénible de gonflement épigastrique d'abord intermittent puis permanent .

A partir d'octobre 1968 apparaît épisodiquement une douleur thoracique antérieure et médiane , essentiellement nocturne , de courte durée (deux minutes) irradiant en haut et à gauche , vers l'épaule mais sans l'atteindre . Cette douleur va s'accroître et devenir plus prolongée en février 1969 . Elle n'est pas déclenchée par l'effort .

Depuis le début 1969, la malade se plaint de céphalées frontales constrictives .

Madame R ... présente depuis trois ou quatre ans des épisodes diarrhéiques avec selles nombreuses et liquides , parfois déclenchées par une émotion , durant plusieurs jours . Pendant ces épisodes , il n'y a ni douleur , ni hémorragie intestinale , ni amaigrissement notable .

L'EXAMEN CLINIQUE (Février 69)

Chez cette femme de 38 ans très asthénique mais non dyspnéique , on est frappé par la présence d'une coloration violet foncé , aubergine , intéressant la presque totalité du revêtement cutané . Seules les extrémités , les zones de pression (ceinture , bretelles du soutien-gorge) et les muqueuses sont respectées . Cette coloration est homogène , mais très foncée sur le visage , les bras , la poitrine , un peu plus claire sur le dos . On distingue nettement un purpura dans les zones moins foncées . Il n'y a aucun prurit .

On palpe une hépatomégalie très importante . Le lobe droit du foie paraît normal . En revanche , le lobe gauche est franchement augmenté de volume , le bord inférieur est très dur et il est le siège d'un nodule gros comme un oeuf . La palpation de cette masse , même insistante , ne déclenche pas de flush . Dans l'hypochondre gauche , on perçoit une masse qui est la prolongation du lobe gauche .

L'examen cardio-vasculaire pratiqué par le Dr . BODET le 17 février 69 montre la présence d'un souffle systolique , maximum à la partie interne des 2ème et 3ème espaces intercostaux gauches , qui ne semble pas occuper toute la systole , de timbre assez râpeux évoquant parfois un frottement très nettement renforcé par l'inspiration profonde . Il n'est pas nettement modifié par la station debout . Au même endroit , il semble exister de façon intermittente un bruit diastolique (proto-diastolique) .

Il n'y a pas de foie cardiaque, pas d'expansion systolique, les jugulaires sont plates, il n'y a pas d'oedème.

La tension artérielle est à $11/8 \frac{1}{2}$, la fréquence cardiaque à 84/mm. Les pouls périphériques sont faibles mais présents partout. L'oscillométrie des membres inférieurs est normale.

L'électrocardiogramme montre un rythme sinusal avec P.R. à 0,22 seconde. Il y a un microvoltage dans les dérivations périphériques, un axe électrique horizontal, pas de signe d'hypertrophie auriculaire ou ventriculaire droite.

A la radioscopie, la silhouette cardio-vasculaire est normale, le diamètre cardiaque, diamètre thoracique est de 11/24.

Le phonocardiogramme pratiqué le 4 mars 1969 par le Dr. P. ALHOMME dans le service du Pr. FACQUET précise l'existence d'anomalies stéthacoustiques multiples qui expliquent la difficulté de l'auscultation.

"Les tracés ont montré d'une part un souffle proto et méso-systolique maximum au 3ème espace gauche d'intensité modérée, qui suggère plus un souffle d'éjection pulmonaire qu'un souffle de régurgitation tricuspидienne ; d'autre part, dans la diastole un roulement d'intensité modérée et surtout un très fort souffle présystolique qui sont l'un et l'autre en faveur d'une sténose tricuspидienne. Tous ces signes augmentent notablement à l'inspiration ce qui est un argument de plus en faveur de leur origine droite".

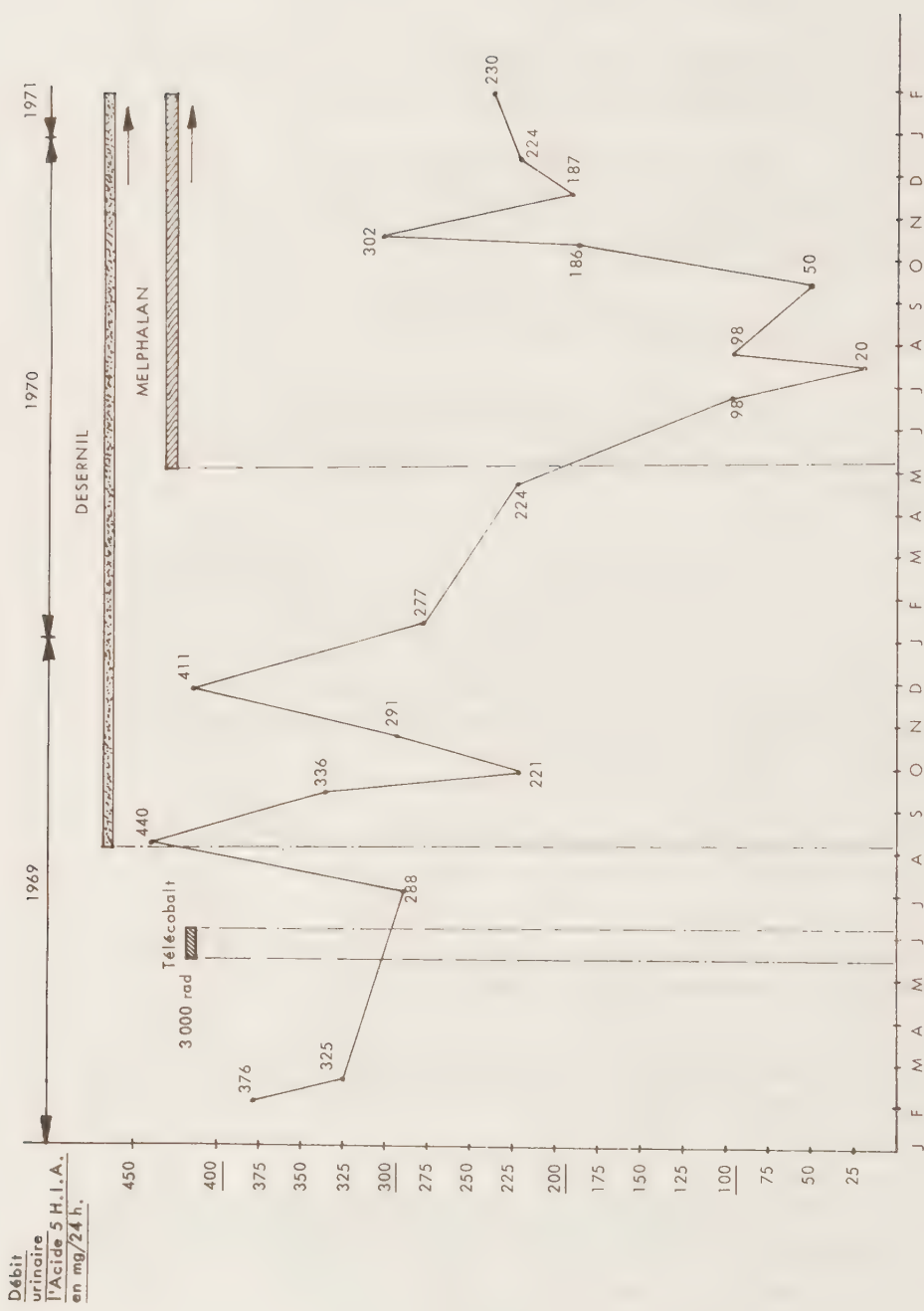
L'examen pulmonaire est normal, de même que l'examen neurologique.

L'examen gynécologique (Dr. YANNOTI) ne révèle aucune anomalie, il n'existe pas de tumeur ovarienne.

Le diagnostic de syndrome carcinoïdien évoqué devant l'ensemble des manifestations cliniques est confirmé par le dosage des métabolites urinaires de la sérotonine.

Le débit urinaire de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique est considérablement augmenté à deux dosages successifs :

- 376 mg d'acide 5 H.I.A. par 24 heures (1.2.69)
- 325 mg d'acide 5 H.I.A. par 24 heures (10.2.69).
- (taux normal : 8 mg/24 heures).





Temps artériel



Temps veineux

ARTERIOGRAPHIE SELECTIVE DU TRONC COËLIAQUE

Une enquête radiologique systématique est pratiquée à la recherche de la tumeur primitive.

Le lavement baryté fait le 24.2.1969 ne montre aucune image de lésion organique.

Le transit du grêle (3 mars 1969) : "les anses grêles sont souples mobiles et on ne trouve pas d'anomalie morphologique, notamment dans la région du carrefour iléo-coecal".

L'étude du transit oesophago-gastro-duodénal (7 mars 1969) montre une hernie hiatale avec reflux sans aucune autre image de lésion organique oeso-gastro-duodénale.

La rectoscopie pratiquée le 25.2.1969 "est normale jusqu'à 16 cm. La jonction est normale, mais en raison des antécédents chirurgicaux de cette malade, on n'a pas pu progresser au delà".
Dr. CERF.

La radio du thorax est normale.

La cholécystographie et l'urographie intra-veineuse sont normales.

Une scintigraphie hépatique est faite par le Dr. RUEFF dans le service du Pr. FAUVERT à Beaujon le 24.3.1969 : "La gammagraphie semble montrer un foie droit homogène, par contre dans la partie gauche du foie il existe au moins deux et peut-être trois lacunes".

Une artériographie mésentérique et du tronc coeliaque est faite le 18 avril 1969 dans le service du Pr. BOURDON par le Dr. GLUCKMAN :

"On place successivement une sonde de polyéthylène à l'ostium du tronc coeliaque, puis de la mésentérique supérieure, 35 cm³ de contraste sont injectés à chacun des temps.

1°- On éprouve quelques difficultés à cathétériser le tronc coeliaque qui s'avère très oblique en bas et en avant. La coronaire stomachique de gros calibre naît près de son origine puis présente un trajet fluxueux donnant à son tour naissance à une autre hépatique gauche.

Dans l'ensemble, le tronc coeliaque et ses branches sont volumineux par rapport au diamètre aortique.

Sur l'artère splénique, on remarque au niveau du hile deux petites dilatations arrondies qui semblent constitutionnelles non pathologiques. Par contre, tant sur les hépatiques droites que sur la gauche, on observe des irrégularités distales des calibres et de la direction des artérioles avec un dessin de plusieurs petits lacs artériels qui contribuent à donner un aspect dysharmonieux du réseau.

Les images sont celles habituellement observées dans les métastases hépatiques disséminées.

Les temps tardifs le confirment en montrant les images même des métastases hypervascularisées arrondies, multiples, disséminées, de taille inégale, les plus volumineuses étant plus près des chaînes diaphragmatiques et près du bord inférieur du foie qui descend jusqu'à la crête iliaque droite.

2°- L'artère mésentérique supérieure naît au même niveau que les deux rénales. Sa taille et son trajet sont normaux. On note des irrégularités et un discret refoulement à droite de l'artère iléo-coecocolique près de son origine. De plus, entre elles et la terminale de la mésentérique supérieure, on note une zone siège d'une vascularisation anormale, très riche avec apparition d'une zone retenant le contraste. Il s'agit très certainement d'une formation tumorale siégeant dans la racine du mésentère. On peut également se demander si le réseau terminal iléal est tout à fait normal".

Le diagnostic de syndrome carcinoïdien avec métastases hépatiques sécrétantes est confirmé par les examens radiologiques, mais la tumeur primitive bien que vraisemblablement intestinale, n'a pas pu être mise en évidence.

L'exploration fonctionnelle plaquettaire et l'étude de l'hémostase (Pr. Ag. CAEN) sont normales.

La malade est soumise à une télé-cobaltothérapie hépatique du 28.4.1969 au 30.5.1969. Elle a reçu une dose de 3.000 rads/tumeur délivrée par deux champs parallèles opposés, antérieur et postérieur. Le traitement est bien supporté mais n'entraîne qu'une chute passagère et modérée de l'excrétion urinaire de l'acide 5 H.I.A.

288 mg par 24 heures en juillet 1969 puis
440 mg par 24 heures en août 1969.

Un traitement de METHYSERGIDE à la dose de 6 comprimés par jour est entrepris en août 1969 et régulièrement poursuivi. Il amène une amélioration considérable des signes fonctionnels. La diarrhée disparaît, les céphalées sont bien contrôlées, les bouffées de chaleur seraient moins fréquentes.

L'hépatomégalie régresse notablement après l'irradiation par télécobalt. Par contre, les signes cutanés sont toujours aussi intenses et généralisés, absolument pas modifiés par le traitement. Les taux urinaires d'acide 5 H.I.A. s'abaissent modérément :

336 mg/24 heures (septembre 1969) puis 291 mg/24 h (octobre 1969) et, après un rebond à 411 mg/24 heures en décembre 69,

dû à l'arrêt du METHYSERGIDE 48 heures avant ce dosage, ils se stabilisent autour de 250 mg/24 h. entre janvier et avril 1970.

La malade est hospitalisée du 22 au 28.4.1970 dans le service du Pr. SIGUIER. A cette date, l'hépatomégalie a complètement régressé ; le bord inférieur du foie n'est pas palpable. Les signes cardiaques (rétrécissement tricuspideen confirmé par le phonocardiogramme) ne se modifient pas. Une urographie intra-veineuse du 22.4.1970 ne montre aucun aspect en faveur d'une fibrose rétro-péritonéale chez cette malade qui reçoit du METHYSERGIDE depuis un an.

Une seconde scintigraphie hépatique est faite le 11 mai 1970. "L'aspect du bord inférieur du foie est suspect. A l'extrémité droite, il s'agit probablement d'une simple variante anatomique. Au niveau du creux épigastrique, il existe une hypofixation de la partie inférieure du lobe gauche mais qui ne permet pas d'affirmer l'existence d'une lésion maligne à ce niveau".

Un traitement de MELPHALAN est entrepris à partir de mai 1970 à la dose d'un comprimé par jour sous surveillance hebdomadaire de la formule sanguine. Après deux mois et demi de ce traitement, le débit urinaire d'acide 5 H.I.A. s'effondre de 224 mg/24 heures à 20 mg/24 heures et ce taux normal va persister jusqu'au mois de septembre 1970. L'état général est excellent. La malade prend du poids.

Mais en octobre 1970, Madame R ... est à nouveau fatiguée. Elle présente des céphalées et des poussées de diarrhée malgré la poursuite régulière du traitement par METHYSERGIDE ET MELPHALAN.

En novembre et décembre 1970, la malade reste fatiguée mais ne présente ni céphalée ni diarrhée malgré la remontée importante du débit urinaire de l'acide 5 H.I.A. à 302 mg/24 heures.

L'auscultation cardiaque et le phonocardiogramme sont inchangés. Il n'existe pas d'hépatomégalie.

Le traitement de MELPHALAN est poursuivi à la dose d'un comprimé par jour avec une bonne tolérance hématologique. Le METHYSERGIDE est pris à la dose minimum de 6 comprimés par jour. La durée d'action d'un comprimé semble de trois heures environ ; passé ce délai, si la malade ne reprend pas un autre comprimé, des céphalées vives apparaissent qui la réveillent souvent.

L'action du MELPHALAN a été très nette pendant cinq mois mais depuis octobre 1970 ce médicament semble avoir épuisé ses effets.

En Mars 1971, on décide de faire un essai de traitement par la PARACHLOROPHENYL-ALANINE.

HISTORIQUE

L'Histoire des tumeurs carcinoïdes comporte deux grandes étapes. Au début, elles furent l'objet d'études exclusivement anatomo-pathologiques. Ce n'est qu'un siècle après leur découverte que l'on reconnut le caractère sécrétoire de ces tumeurs, responsable d'un syndrome général d'accompagnement.

a - L'étape anatomo-pathologique

Les anatomo-pathologistes ont remarqué depuis longtemps au cours d'autopsies systématiques l'existence de petites tumeurs jaunes de la sous-muqueuse intestinale.

Ainsi, en 1867, LANGHANS décrit un cas de tumeur polyploïde intéressant la sous-muqueuse et la musculuse de l'iléon qui présente une structure alvéolée et une tendance infiltrante.

En 1888, LUBARSCH fournit la première description anatomo-pathologique complète sous le nom de "petit carcinome du tube digestif".

NICOLAS, en 1890, démontre la présence de cellules claires dans ce cancer intestinal, fait qui est confirmé en 1897 par KULTCHITZKY.

En 1907, OBERNDORFER donne le nom de tumeur "carcinoïde" pour souligner la bénignité apparente de ce cancer à la différence des carcinomes malins du tube digestif.

GOSSET et P. MASSON, en 1914, démontrent la liaison qui existe entre les cellules de KULTCHITZKY et les cellules des tumeurs carcinoïdes. Ils établissent la notion de système entéro-chromaffine.

De nombreux travaux sont publiés par LECENE et J. GOVAERTS.

Nous retiendrons particulièrement deux observations publiées :

- l'une par A.J. SCHOLTE en 1931 à Amsterdam, sous le titre "un cas d'angiome télangiectasique de la peau avec sténose pulmonaire, carcinofde malin du grêle et métastase hépatique".
- l'autre par CASSIDY en 1933. Il s'agissait d'un malade atteint de carcinofdose abdominale et chez lequel des troubles vaso-moteurs péri-phériques avaient retenu l'attention.

La même année, ERSPAMER isole une substance secrétée par les cellules argentaffines de KULTCHITZKY-MASSON. En 1948, RAPPORT isole du sérum de boeuf une substance vaso-constrictive qu'il nomme SEROTONINE.

- b - La deuxième période de l'histoire des carcinofdes est marquée par la découverte de l'influence sur l'organisme tout entier de la tumeur carcinofde avec métastases hépatiques.

C'est aux auteurs suédois BJORK, AXEN, THORSON que revient le mérite de cette constatation. Ils décrivent en 1952 le cas d'un jeune homme de 19 ans associant des accès vaso-moteurs avec télangiectasies du visage, des accès dyspnéiques, un souffle systolique et un roulement présystolique évoquant un rétrécissement pulmonaire et une sténose tricuspidiennne avec insuffisance. Le malade décède peu après une angio-cardiographie.

En 1952, plusieurs cas vont être publiés successivement en Suède. Ainsi, WALDENSTROM et LJUNBERG décrivent un deuxième cas et s'attachent particulièrement à l'analyse des signes vasculo-cutanés qu'ils rapprochent des autres syndromes ; un troisième cas est rapporté par THORSON, un quatrième par NORDENFED, un cinquième par LJUND.

Un an plus tard, (1953), deux auteurs suisses ISLER et HEDINGER qui ne connaissaient pas les publications suédoises, rapportent trois nouvelles observations. Ils émettent l'avis que l'association de lésions du coeur droit et de carcinofdes du grêle avec métastases constitue un syndrome nouveau.

LJUND en 1953 pense que les désordres cutanés dont la nature vaso-motrice est indiscutable, ont pour origine des substances vaso-motrices sécrétées par le carcinofde.

ERSPAMER montre que l'Entéramine et la Sérotonine sont en fait la même substance et LEMBECK trouve un taux très élevé de sérotonine dans une tumeur carcinofde.

En juin 1954, BJORK, THORSON, BJORKMANN et WALDENSTROM affirment qu'un facteur sécrété par la tumeur carcinoïde maligne est responsable des troubles cutanés et des lésions valvulaires droites. Le syndrome de BJORK est isolé.

PERNOW et WALDENSTROM en 1954 découvrent dans le sang et les urines de deux malades atteints de carcinoïdes une substance analogue à la Sérotonine.

PAGE (1955) confirme le fait et apporte avec UDEN-FRIEND la preuve qu'il existe chez ces malades une augmentation des métabolites urinaires de la Sérotonine et en particulier de l'acide 5 hydroxy-indol-acétique.

SJOERDSMA et Coll. mettent en évidence le mode de synthèse de la Sérotonine et sa dégradation en 5 hydroxy-indol-acétique.

Depuis 1957, GEFFROY et ses collaborateurs ont signalé plusieurs cas et ont poursuivi d'importantes recherches anatomo-cliniques et biologiques.

SAVIER, dans sa thèse (1960), a fait une étude très approfondie des manifestations cardiaques dues aux tumeurs carcinoïdes sécrétantes.

EVEN a précisé dans sa thèse (1964) les aspects cliniques, histologiques et ultra-structuraux des carcinoïdes bronchiques et a démontré la très grande similitude existant entre les carcinoïdes bronchiques et intestinaux.

OATES (1964) a attiré l'attention sur l'importance des kinines dans la carcinoïdose et leur rôle dans le déclenchement des bouffées vaso-motrices.

PAGES (1967) a particulièrement étudié les carcinoïdes digestifs et leur parenté pathologique. Il développe une théorie unificatrice regroupant les différents carcinoïdes, à la lumière des travaux consacrés au système endocrinien périphérique diffus de FEYRTER.

VALZELLI et GARATTINI (1968) poursuivent des études sur la biosynthèse de la Sérotonine et sur le rôle de cette dernière dans la médiation des influx nerveux au niveau du système nerveux central.

DREUX (1968) a montré que la spectrofluorimétrie est la seule méthode suffisamment sensible, actuellement, pour le dosage de la Sérotonine et des méthoxy-indoles dans les liquides biologiques et dans les tissus.

Les kinines font l'objet de nombreux travaux et de publications (PAUPE, 1969).

LE SYNDROME CARCINOÏDIEN

DEFINITIONS

Le syndrome carcinoïdien ou syndrome de BJORK - THORSON est un syndrome endocrino-métabolique dû à l'activité sécrétoire des cellules argentaffines de la tumeur carcinoïde et de ses métastases. Il s'exprime par des manifestations cliniques remarquables cutanées, digestives, respiratoires, cardiaques et hépatiques et par des signes biologiques témoins de l'hypercrinie tumorale.

La carcinoïdose regroupe les éléments du syndrome carcinoïdien et les signes locaux ou régionaux provenant du développement de la tumeur carcinoïde ou de ses métastases.

La tumeur carcinoïde est due à la prolifération des cellules de KULTCHITZKY - MASSON.

*
* * *

Syndrome rare mais non exceptionnel, le syndrome carcinoïdien s'observe avec une égale fréquence dans les deux sexes et à tous les âges (de 8 à 80 ans). Il ne complique que 5 % des tumeurs carcinoïdes. Celles qui donnent le plus souvent un syndrome carcinoïdien s'observent par ordre de fréquence décroissante sur le grêle, les bronches, l'estomac, l'ovaire, le pancréas et les voies biliaires. Le syndrome carcinoïdien n'apparaît, en règle générale, que lorsqu'il existe des métastases hépatiques.

Les éléments cliniques du syndrome carcinoïdien sont divisés habituellement en deux groupes :

- les manifestations paroxystiques et
- les manifestations permanentes.

A - LES MANIFESTATIONS PAROXYSTIQUES

Elles sont dominées par les manifestations cutané-muqueuses de très grande valeur diagnostique. Elles s'accompagnent de troubles vasculaires généraux, parfois de troubles respiratoires, digestifs ou nerveux.

a - Les manifestations cutané-muqueuses

L'orage vaso-moteur cutané-muqueux est le plus fréquent et le plus évocateur. Il évolue en trois phases :

- une phase de bouffée congestive (c'est le flush des Anglo-Saxons) qui au début de l'évolution peut être isolée. Elle s'exprime par un érythème d'installation rapide qui débute toujours à la face et s'étend vite au décolleté.
- une phase de cyanose suit souvent la précédente donnant avec l'érythème un aspect de rougeur cyanique surtout net au visage.
- parfois une phase de pâleur vient terminer l'orage.

Ce tableau est en fait essentiellement variable.

. Le déclenchement de la crise paraît aussi brusque qu'inopiné. Ailleurs, par contre, on retrouve un facteur provocateur précis : émotion, ingestion alimentaire, ingestion de boissons alcoolisées ou palpation de la tumeur.

. L'aspect dermatologique peut être différent d'un patient à l'autre. Tantôt, il s'agit d'une vaste nappe congestive sans espace de peau normale et dont les bords sont bien limités en carte de géographie. Ailleurs, il s'agit d'une éruption de taches de formes et de dimensions variables.

. L'éruption peut être d'un rouge écarlate, ailleurs d'un rose saumoné. Son intensité est parfois tellement faible que les signes passent inaperçus. Dans certains cas, elle reste limitée au visage ou au décolleté, ailleurs, elle se généralise. Elle peut durer quelques secondes ou persister plusieurs heures. Souvent le malade ressent une impression de chaleur cutanée plus ou moins intense. Il présente un oedème des paupières et des mains avec une congestion de la muqueuse bucco-pharyngée et oculaire.

La phase de cyanose peut marquer la fin de l'accès vaso-moteur. Si une phase de pâleur apparaît, elle reste souvent localisée au visage. Parfois elle s'étend à tout le corps réalisant une pâleur

marmoréenne associée à une sensation de froid intense. Cet accès de pâleur dure plusieurs minutes ou dizaines de minutes.

Les troubles vaso-moteurs cutanés peuvent s'associer à des troubles vasculaires généraux.

Bien souvent le pouls s'accélère alors que la tension artérielle est stable ou a tendance à s'abaisser légèrement. Parfois survient un véritable collapsus vasculaire : le sujet reste sans pouls ni tension pendant quelques minutes.

Il est fréquent d'observer l'existence d'une douleur battante, angoissante, à point de départ épigastrique irradiant vers l'épaule gauche. Cette douleur annonce souvent la bouffée vaso-motrice mais parfois elle l'accompagne.

b - Les signes respiratoires sont retrouvés dans 50 % des cas.

Il peut s'agir d'une bradypnée expiratoire simulant tout à fait une crise d'asthme. Ailleurs, c'est une dyspnée inspiratoire avec tirage, plus rarement une polypnée. Des crises d'éternuement avec rhinorrhée peuvent se voir.

c - Durant la crise, il est fréquent d'observer une diarrhée et des borborygmes.

d - Une angoisse importante est présente durant l'accès. Des céphalées peuvent survenir. Par contre, la période post-critique est marquée par une somnolence.

Au stade initial, le syndrome carcinoïdien est de diagnostic difficile et les malades risquent d'être pris pour des fonctionnels ou des neurotoniques surtout si les bouffées vaso-motrices sont discrètes. La découverte d'une importante hépatomégalie sera bien sûr l'élément capital du diagnostic.

Ces accès paroxystiques évoluent de façon variable :

- tantôt, ils restent discrets,
- tantôt, ils augmentent de fréquence,
- ailleurs, enfin, ils peuvent disparaître passagèrement ou définitivement bien que la maladie continue à évoluer.

B - MANIFESTATIONS PERMANENTES

Après plusieurs mois ou années, le syndrome s'aggrave. Les flushes se répètent de plus en plus souvent, la diarrhée devient fréquente, l'état général s'altère, des manifestations permanentes s'installent.

a - Les modifications cutanées permanentes

. une érythrose ou une érythrocyanose apparaissent sur le visage, le décolleté, le tronc et parfois les membres.

. les téguments sont recouverts de fines télangiectasies réticulées s'effaçant à la pression. Les télangiectasies sont surtout nettes sur le visage, le nez, les pommettes et la nuque. En revanche, la région péri-buccale et le menton sont volontiers respectés.

. un fin purpura péri-capillaire est souvent observé.

Sur ce fond de lésions cutanées permanentes, des oranges vaso-moteurs peuvent se greffer. Ils ont souvent à ce stade une expression moins franche.

b - Les manifestations digestives et abdominales.

- La diarrhée est un signe presque constant. Elle est faite de selles fécales liquides rarement sanglantes dont le nombre peut varier de deux à vingt par jour. Cette diarrhée évolue par période de quelques jours ou de quelques semaines. Elle est très difficile à contrôler et épuise le malade.

- L'hépatomégalie est en règle très importante et nodulaire à ce stade. Elle réalise "l'une des plus importantes hépatomégalies nodulaires secondaires". Y. GEFFROY. Elle prédomine souvent sur un lobe. La palpation qui est souvent douloureuse, peut déclencher l'apparition des phénomènes vaso-moteurs paroxystiques.

- Les ulcères gastriques. Des ulcères gastriques ont été rapportés au cours de syndrome de BJORK. Leur fréquence est diversement appréciée par les auteurs mais paraît dans l'ensemble peu élevée.

c - Les lésions cardio-vasculaires.

Elles ne surviennent qu'après une longue évolution du syndrome dont les premières manifestations remontent en moyenne à

87 mois (SAVIER).

L'atteinte péricardique et l'atteinte myocardique ne semblent pas en rapport avec le syndrome.

Les lésions valvulaires sont par contre caractéristiques, elles siègent électivement sur le coeur droit. SAVIER analysant quarante observations dans sa thèse retrouve une large prédominance des sténoses sur les insuffisances valvulaires droites. Parmi les sténoses, l'atteinte de la valvule pulmonaire est plus fréquente que celle de la valvule tricuspide.

Si l'atteinte du coeur droit est largement prédominante, des atteintes des valvules mitrales et des valvules aortiques ont été décrites.

Les signes d'auscultation sont dominés par l'existence d'un souffle systolique latéro-sternal gauche. Un roulement diastolique est parfois perçu.

Une impulsion systolique jugulaire peut exister en dehors de la présence d'une insuffisance tricuspидienne.

L'électrocardiogramme ne montre le plus souvent que des signes de surcharge auriculaire droite.

La silhouette cardiaque est très souvent normale.

L'étude histologique d'une lésion endocardique montre une prolifération conjonctive recouvrant en surface un endocarde pratiquement normal.

d - Les oedèmes.

Des oedèmes passagers surviennent au cours des orages vaso-moteurs au niveau du visage (paupières) et des mains.

En revanche, des oedèmes permanents intéressant les membres inférieurs et les lombes sont fréquemment observés à une phase avancée de la maladie. Ces oedèmes blancs et mous prennent le godet. Ils peuvent s'associer à une ascite ou un hydrothorax.

Ces oedèmes sont en relation soit avec une hypo-albuminémie, soit avec une poussée d'insuffisance cardiaque.

e - Les manifestations articulaires.

- SJOERDSMA puis MAC DONALD ont rapporté deux observations au cours desquelles des signes articulaires inflammatoires cliniques sont apparus.

- PITON (1967) signale dans sa thèse le cas d'un homme de 60 ans qui présenta des polyalgies ostéo-musculaires non spécifiques dans l'année précédant l'installation du syndrome carcinoïdien.

- HIMBERT et EVEN (1965) retrouvent dans les antécédents récents d'une malade de 60 ans, atteinte d'une cardiopathie carcinoïdienne, la notion d'une polyarthrite traitée par les corticoïdes.

f - Les troubles psychiques.

De nombreuses observations font état de troubles psychiques en règle mineurs et peu caractéristiques. Il s'agit de neurotonie, d'irritabilité ou d'anxiété. Tous ces troubles peuvent d'ailleurs s'expliquer en partie par le retentissement psychique de cette affection très pénible, d'évolution lente mais dont le caractère malin est bien souvent connu du patient.

C - L'EVOLUTION

"Si la malignité clinique de la tumeur carcinoïde du grêle n'approche pas celle des carcinomes, elle n'en est pas moins grande car la déviation métabolique dont elle est responsable entraîne la ruine progressive de l'organisme" GEFROY.

En effet, l'évolution est marquée par une altération progressive de l'état général avec amaigrissement et insuffisance cardiaque. La mort peut survenir brutalement au cours d'un collapsus ou d'une embolie.

D - Certains EXAMENS COMPLEMENTAIRES sont d'un grand intérêt pour affirmer le diagnostic de carcinoïdose.

a - L'augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide 5 H.I.A.

Le taux normal de l'excrétion urinaire de l'acide 5 H.I.A. est de 3 à 8 mg par 24 heures.

La technique la plus habituelle de dosage est la spectrofluorimétrie (DREUX).

Précautions :

Certains aliments contiennent de la Sérotonine : banane, tomate, pamplemousse. Ils doivent être supprimés quarante-huit heures avant le prélèvement.

Dans la mesure du possible, il faudra arrêter toute thérapeutique quarante-huit heures avant le prélèvement. En particulier, on devra éviter les médicaments dont les métabolites interviennent dans la fluorescence : Tétracycline, corticoïdes phénothiazines et salicylés ; ou ayant une action physiologique gênante : antisérotonine, inhibiteurs de la mono-amine oxydase, corticoïdes.

Interprétation des résultats :

- 1 - un dosage isolé, surtout s'il est peu élevé doit être contrôlé car il existe des fluctuations de la sécrétion du carcinofde et des surcharges alimentaires accidentelles.
 - 2 - un débit urinaire d'acide 5 H.I.A. supérieur à 40 mg par 24 heures correspond à une carcinofdose.
 - 3 - un taux compris entre 15 et 40 mg peut correspondre à une surcharge accidentelle et demande à être vérifié.
- b - Le dosage de la Sérotonine sanguine sera pratiqué en même temps.

Dans le sang, la Sérotonine se trouve en majeure partie fixée sur les plaquettes. On devra faire le prélèvement de sang total sur anticoagulant avec du matériel plastique ou siliconé.

Les mêmes précautions alimentaires et thérapeutiques devront être respectées pendant les 48 heures précédant les dosages. Les chiffres normaux sont de 0,1 mcg par ml à 0,2 mcg par ml chez l'adulte.

Dans la carcinofdose, on obtient des valeurs élevées 0,5 à 2 mcg/ml.

- c - Les examens biologiques courants sont en règle générale normaux.

La numération formule sanguine, la vitesse de sédimen-

tation sont sensiblement normales. Il n'y a pas de modification du bilan hépatique.

d - Les examens radiologiques présentent un intérêt capital pour la recherche de la tumeur primitive, mais ils peuvent être négatifs, car celle-ci est souvent de petite taille.

Cette exploration comportera :

- une radiographie du thorax et éventuellement des tomographies pulmonaires,
- un transit gastro-duodéal,
- un lavement baryté et surtout
- un transit du grêle qui peut montrer :
 - . un aspect lacunaire d'une région de l'iléon avec dilatation plus ou moins marquée en amont,
 - . une angulation d'une anse par rétraction mésentérique,
 - . un refoulement de l'iléon par une masse,
 - . une accélération du transit.

Si cette étude radiologique du thorax et du tube digestif est négative, il faut pratiquer, en l'absence de contre-indication, une artériographie sélective mésentérique.

e - La recherche des métastases hépatiques

Elle sera facilitée par la scintigraphie hépatique qui permet d'apprécier la localisation des métastases les plus importantes. Des renseignements topographiques plus précis sont fournis par l'artériographie sélective du tronc coeliaque que l'on peut d'ailleurs pratiquer, dans une même séance, après l'artériographie mésentérique.

La ponction biopsie hépatique pratiquée lors d'une laparoscopie et après contrôle de la coagulation apportera la preuve histologique du diagnostic.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le syndrome de BJORK s'observe au cours de l'évolution d'environ 5 % des tumeurs carcinoïdes.

Ce sont des tumeurs endocrines, malignes mais d'évolution lente. Elles dérivent des cellules chromo-argentaffines de la muqueuse digestive ou cellules de KULTCHITZKY - MASSON.

Ces cellules argentaffines peuvent siéger :

- sur le tube digestif du cardia au rectum,
- sur les canaux biliaires et pancréatiques,
- sur les bronches et
- dans les organes génitaux dysembryoplasiques.

Mais des syndromes carcinoïdiens ont été observés au cours de l'évolution de tumeurs différentes des carcinoïdes.

A - LES CELLULES DE KULTCHITZKY-MASSON ET LE SYSTEME DES CELLULES CLAIRES DE FEYRTER

a - Les cellules de Kultchitzky-Masson.

Ces cellules s'observent sur toute la hauteur du tube digestif sous-diaphragmatique. Elles siègent au fond des cryptes glandulaires et sont surtout abondantes au niveau du grêle et de l'appendice. Elles présentent des granulations situées au pôle basal témoignant d'une activité endocrine. Ces granulations ont des caractères cytochimiques très particuliers, elles sont chromaffines, argyrophiles (c'est-à-dire qu'elles adsorbent l'argent), argento-réductrices (c'est-à-dire qu'elles réduisent le nitrate d'argent ammoniacal). Elles donnent une réaction

positive avec les sels de DIAZONIUM. Après fixation formolée, l'examen en lumière ultra-violette montre une fluorescence jaune des granulations.

Ces propriétés sont dues à la présence de 5 hydroxytryptamine (5 H.T.) ou SEROTONINE.

Les études de MASSON, reprises par FEYRTER, développées par PAGES, tendent à intégrer la cellule de K.M. dans un système cellulaire plus complexe "le système endocrinien diffus" ou "système des cellules claires".

b - Le système des cellules claires de FEYRTER.

Les cellules claires possèdent deux caractéristiques selon A. PAGES (1956).

"Elles ne se limitent pas à un seul organe mais possèdent au contraire une large diffusion (tractus digestif, appareil urogénital des deux sexes, arbre respiratoire, glandes mammaires, corps thyroïde, glandes salivaires).

Leur grand dénominateur commun est l'inaptitude de leur cytoplasme à fixer les colorants usuels, d'où leur aspect clair si spécial".

FEYRTER rapproche ces cellules claires des cellules argentaffines de l'intestin et réunit dans une conception uniciste les carcinoïdes digestifs et extra-digestifs.

Cette hypothèse n'est pas reconnue par tous les auteurs, mais beaucoup d'arguments apportés par EVEN (1964) et par PAGES (1968) sont venus la renforcer.

"Dans tous les territoires où sont rencontrées les néoformations de la famille carcinoïdienne des éléments propres à ce système (et dont la cellule de K.M. n'est que la variété digestive) ont été décrits souvent très longtemps avant que les tumeurs qui en résultent aient été dûment individualisées" A. PAGES, 1968.

B - LES TUMEURS CARCINOÏDES ET LES TUMEURS DE LA "FAMILLE CARCINOÏDIENNE"

a - Les carcinoïdes digestifs.

Dans sa forme caractéristique, il s'agit d'une tumeur, en règle, unique, arrondie, ferme, sessile, bien limitée mais non encaps-

sulée, jaunâtre ou brune à la coupe. Il existe une infiltration rétractile du bord mésentérique et du méso correspondant.

La tumeur est formée de cordons cellulaires anastomosés, pleins. Ces cordons sont composés d'éléments arrondis ou polygonaux au centre, cubo-cylindriques à leur périphérie.

Cette prolifération cellulaire provient des cellules de K. M. qui ont migré de la crypte glandulaire intestinale dans le tissu conjonctif voisin, spontanément ou après une inflammation (conception de MASSON).

Cette tumeur est particulière pour deux raisons :

- sa malignité est peu apparente : les atypies nucléo-protoplasmiques et les mitoses anormales sont rares.
- elle a une structure endocrine avec une disposition en cordon des cellules dont le pôle basal contient des granulations argyrophiles, argentoréductrices, chromaffines.

Son évolution est lente, mais elle donne des métastases dans 2/3 des cas. Ces métastases sont avant tout ganglionnaires, péritonéales et hépatiques mais elles peuvent siéger dans n'importe quel viscère ou dans le squelette.

Les métastases hépatiques sont les plus importantes par leur volume et leur activité sécrétoire responsable des manifestations cliniques du syndrome.

KUIPER et GRACIE faisant une étude rétrospective de 72 observations de tumeurs carcinofides gastro-intestinales signalent l'association à un deuxième cancer dans 23 cas (32 %).

Les caractères des tumeurs carcinofides varient un peu en fonction de leur topographie sur le tube digestif (voir tableau, page suivante).

Le syndrome carcinofidien est :

- fréquent dans les tumeurs intestinales,
- inconstant dans celles de l'estomac et du côlon,
- rare dans les carcinofides appendiculaires, 5 cas relevés par MOERTEL en 1968,
- très rare dans les carcinofides du diverticule de MECKEL (trois cas selon STANLEY, 1969, et un cas publié par DEROT, 1969).
- absent en règle dans les carcinofides du rectum (un cas).

b - Les tumeurs carcinofides des bronches sont de plus en plus souvent observées. Connues depuis longtemps, elles ont été l'objet de nom-

Caractères des tumeurs carcinoïdes dérivées
des différents segments embryologiques de l'intestin primitif

	<u>Intestin primitif antérieur</u> (bronches, estomac, duo- dénium, pancréas)	<u>Intestin primitif moyen</u> (grêle, coecum transverse)	<u>Intestin primitif postérieur</u> (sigmoïde, rectum)
Structure histologique habituelle	trabéculaire	cordonale	trabéculaire
Argentaffinité et Diazo-réaction	habituellement négative	habituellement positive	souvent négative
Carcinodose	fréquente	fréquente	absente
Sérotonine tumorale	basse	haute	nulle
5 H.I.A.A. urinaire	élevée	élevée	normale
Sécrétion de 5 H.T.P.	fréquente	très rare	non retrouvée
Métastases cutanées et osseuses	communes	inusuelles	communes
Histaminurie élevée	fréquente	rare	

D'après WILLIAMS et SANDLER (1963)

breuses controverses. Ph. EVEN a largement contribué au rapprochement des carcinofides bronchiques et digestifs en démontrant leur très grande parenté dans sa thèse (1964). Actuellement, l'unanimité est faite. Elles "doivent entrer dans le cadre des tumeurs carcinofides comme le prouve le caractère sécrétant de certaines d'entre elles et les métastases hépatiques qu'elles peuvent entraîner avec réalisation du syndrome carcinofdien" PARAF.

c - Des carcinofides peuvent se développer dans des glandes annexes du tube digestif. On a rapporté :

- une forme parotidienne (NICOD, 1958)
- des formes pancréatiques argento-réductrices dont trois au moins s'associent à des troubles fonctionnels caractéristiques (VAN DER SLUYS, 1964 ; PEART, 1963).

d - Les carcinofides ovariens se développent à partir des formations digestive ou bronchique d'un dysembryome mature de l'ovaire.

ACAR (1970) en a recensé dix-huit cas avec syndrome carcinofdien dont cinq avec valvulopathie. La particularité de ces carcinofides sécrétants de l'ovaire est l'absence de métastase hépatique qui laisse espérer des guérisons par l'exérèse de la tumeur.

e - Des carcinofides testiculaires ont été rapportés (KERMAREC, 1967).

C - CERTAINES TUMEURS SE RAPPROCHENT DES TUMEURS CARCINOÏDES

- soit par leur aspect histologique,
- soit par leur activité sécrétoire.

1 - Tumeurs ayant une structure histologique proche des carcinofides

a - L'insulome

La similitude d'aspect microscopique et ultra-structural se double d'une homologie fonctionnelle : dans au moins sept observations de la littérature.

b - Les tumeurs thoraciques à cellules en grain d'avoine

Certaines de ces tumeurs sont responsables de manifestations carcinofdiennes cliniques et biologiques.

2 - Tumeurs ayant un fonctionnement proche des carcinofdes

- BIRKENHAGER (1963) a rapporté le cas d'un sympatho-blastome abdominal associé à une excrétion urinaire de Sérotonine, de 5 hydroxy-tryptophane et d'acide 5 hydroxy-indol-acétique.

- Les dosages pratiqués par ATTISO et MARTY dans des mélanoblastomes ont montré des taux de 5 H.T. allant de 300 à 500 gammas par gramme.

- Enfin, MOERTEL a rapporté en 1965 le cas d'un carcinome médullaire thyroïdien où les dosages montraient un taux élevé de Sérotonine.

PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME CARCINOÏDIEN

Les tumeurs carcinoïdes et leurs métastases produisent plusieurs substances :

- la Sérotonine,
- la Kallikréine,
- l'Histamine,
- et, dans certains cas, des prostaglandines.

I - LA SEROTONINE

La Sérotonine est élaborée à partir du tryptophanne dans la cellule de KULTCHITZKY-MASSON.

A - Habituellement seulement 2 % du tryptophanne alimentaire servent à la synthèse de la Sérotonine. Sous l'action d'une hydroxylase, le tryptophanne est hydroxylé en Hydroxy-5-Tryptophanne. Cette réaction a lieu uniquement dans la cellule de K.M.

Puis la presque totalité de l'Hydroxy-5-tryptophanne est décarboxylée en Hydroxy-5-tryptamine ou Sérotonine ou 5 H.T.

La Sérotonine est ensuite métabolisée selon plusieurs voies (C. DREUX) :

a - 30 à 50 % sont transformés par une mono-amine oxydase (M.A.O.) puis une déshydrogénase en acide 5-Hydroxy-Indol-acétique ou acide 5 H.I.A.

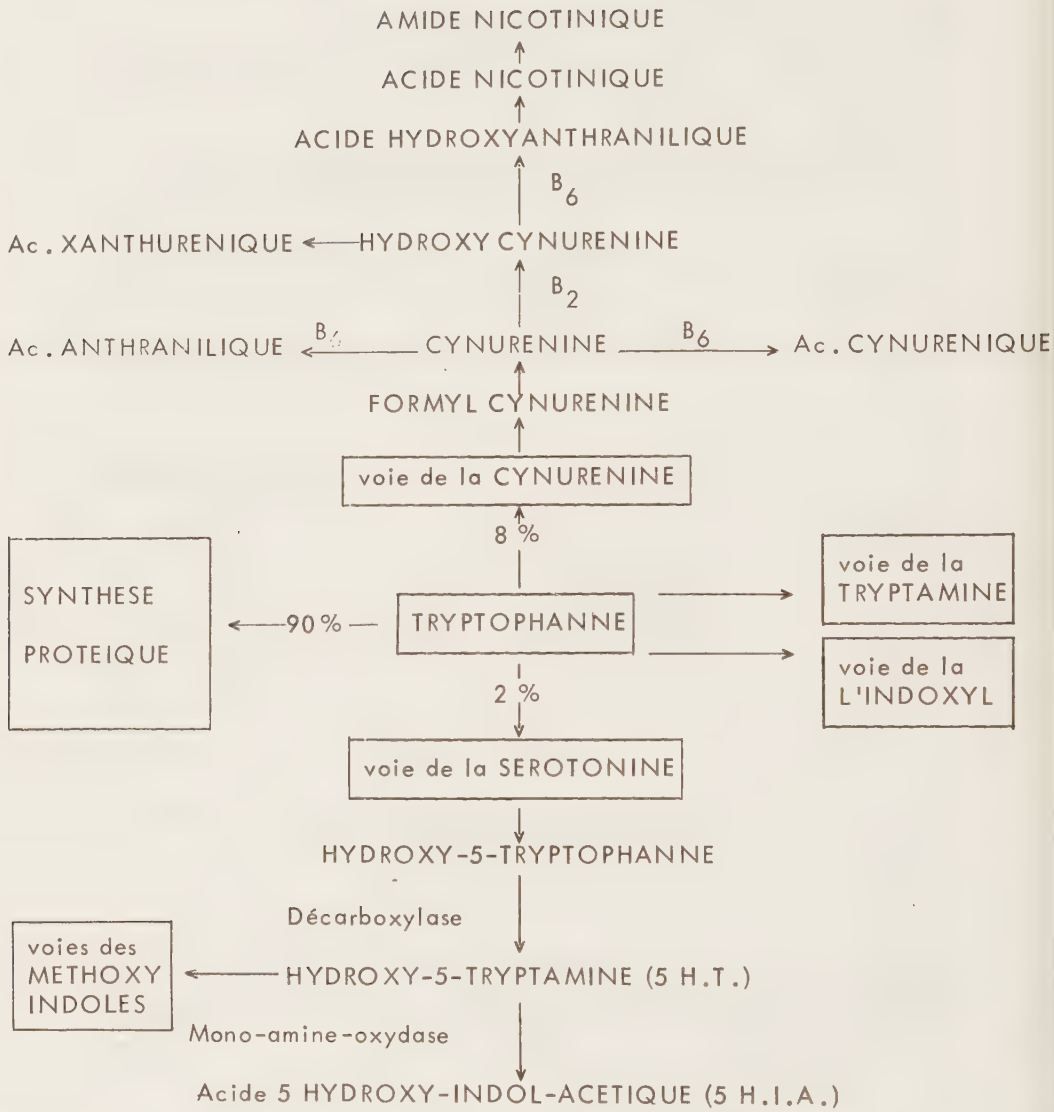


Schéma du métabolisme du Tryptophanne

- b - Une faible partie de la Sérotonine est transformée en dérivés méthoxyles (voie des Méthoxy-Indoles).
- c - Une autre partie est conjuguée.
- d - Une dernière fraction est dégradée.

B - DANS LE SYNDROME CARCINOÏDIEN, 60 % du tryptophane alimentaire vont être utilisés pour la synthèse de la Sérotonine.

En effet, cette synthèse est normalement limitée par la quantité d'Hydroxylase contenue dans les cellules de K.M.. La prolifération cellulaire qui donne naissance à la tumeur carcinofde, va permettre une hyperproduction de Sérotonine.

Cette modification du métabolisme du tryptophane au profit de la Sérotonine va entraîner :

- une importante production de dérivés hydroxy-indol et
- un déficit des autres voies du métabolisme du tryptophane avec :
 - . baisse des protéines responsable de l'hypo-albuminémie et d'œdèmes,
 - . et diminution de la synthèse de l'amide nicotinique, cause des manifestations pellagroïdes.

L'utilisation du tryptophane marqué en C₂ (DREUX) ou du 14-C-Hydroxy-Tryptophane (WASER) a permis de montrer que plus de la moitié du tryptophane injecté semble être métabolisé dans la tumeur en 12 ou 24 heures bien avant que d'autres organes (foie ou rein) produisent des métabolites capables d'être excrétés dans l'urine.

Les fonctions physiologiques de la Sérotonine.

"De nombreuses fonctions physiologiques ont été attribuées à la Sérotonine. Aucune n'est définitivement prouvée" GAJDOS, 1970.

- a - La Sérotonine est considérée comme un transmetteur neuro-humoral. En faveur de cette conception, on retient sa localisation dans les terminaisons synaptiques des neurones spécifiques, sa libération lors de l'excitation électrique, son blocage pharmacodynamique par le LSD 25.
- b - La Sérotonine semble jouer un rôle dans le sommeil et la thermorégulation.
- c - Son rôle vasculaire chez l'homme normal dépend de la voie d'admi-

mistration, de la quantité injectée et du territoire vasculaire considéré.

La Sérotonine augmente la pression dans l'artère pulmonaire.

"Par la voie intra-veineuse 0,4 à 3 mg de Sérotonine déclenchent une chute de la pression artérielle qui est parfois précédée par une élévation de courte durée. Les résistances vasculaires périphériques globales sont diminuées, ce qui traduit la mise en place d'une vaso-dilatation" LECOMTE et FRANCHIMONT.

Les perfusions intra-veineuses de 5 H.T. n'entraînent pas de réactions cutanées locales.

L'injection intra-dermique de Sérotonine provoque une constriction des veines sous-cutanées par action directe de la 5 H.T. sur la musculature lisse des veines.

"En aucun cas, la Sérotonine ne produit par elle-même d'augmentation de la perméabilité capillaire chez l'homme".

d - In vitro, elle provoque la contraction de l'utérus, de la paroi gastro-intestinale. In vivo, elle ne stimule pas le péristaltisme, à l'état physiologique.

e - La Sérotonine augmente l'agrégation des plaquettes et la libération du facteur plaquettaire.

*

* *

Les doses de Sérotonine très importantes observées dans le syndrome de BJORK paraissent responsables :

- de la broncho-constriction,
- de l'hypermotilité intestinale cause de la diarrhée et de la malabsorption ;

et pour certains, de la fibrose cardiaque.

Par contre, le déclenchement des accès vaso-moteurs n'est pas en relation avec l'hypersérotoninémie.

II - LA KALLIKREINE ET LES KININES

Il est maintenant prouvé que les tumeurs carcinoïdes contiennent de grandes quantités de KALLIKREINE (OATES, 1964).

Celle-ci agit sur une globuline alpha 2 synthétisée par le foie, appelée kininogène dont il semble exister au moins deux types kininogène I et kininogène II. Le kininogène est transformé par l'action de la kallikréine soit en kallidine, soit en bradykinine.

a - Rôle physiologique des kinines.

Les kinines ont une puissante action vaso-dilatatrice. L'injection de kinines entraîne chez l'homme et les mammifères "une dilatation artériolaire, une diminution des résistances vasculaires périphériques et une hypotension artérielle. Dans beaucoup d'espèces et chez l'homme, il s'y associe une constriction veineuse" PAUPE. Les kinines augmentent la perméabilité capillaire et entraînent une broncho-constriction.

b - Dans le syndrome de BJORK, il existe une liaison indiscutable entre les accès vaso-moteurs et les kinines :

- on peut reproduire un accès vaso-moteur par l'injection de Bradykinine.

- il se produit une nette augmentation de Bradykinine et de Kallidine dans le sang circulant lors des accès vaso-moteurs spontanés (OATES et BUTLER).

Enfin, pour plusieurs auteurs, les kinines seraient responsables des lésions endocardiques.

c - Il existe une interaction entre le système des kinines et celui des autres substances vaso-actives.

LEVINE et SJOERDSMA ont montré en 1963 que l'injection de substances sympathicomimétiques à des malades porteurs de syndrome carcinoïdien malin provoque des flushes typiques. Il a été démontré qu'une perfusion de Noradrénaline provoquait une libération de la Kallikréine des glandes salivaires ou des tumeurs carcinoïdes.

d - Méthodes de dosage des kinines

La plupart des auteurs considèrent que le taux physiologique de Bradykinine dans le plasma est inférieur à 2,5 ng/ml mais

avec des différences importantes entre sang veineux et sang artériel.

"La méthode de dosage la plus employée utilise l'utérus isolé de rat en oestrus. Elle est très sensible et détecte des concentrations de bradykinine de 0,1 ng, mais appliquée au sang total la limite de précision est considérée comme étant de 2 ng/ml" PAUPE. Un dosage immunologique est actuellement utilisé.

Mais tous ces dosages ne sont pratiqués que dans des laboratoires spécialisés et la mesure directe de la bradykinine dans le sang est difficile du fait de sa diffusion immédiate et de sa destruction rapide.

III - L'HISTAMINE

La sécrétion d'importantes quantités d'histamine s'observe essentiellement dans les carcinofides développés à partir de l'intestin primitif antérieur : estomac, bronches, pancréas, voies biliaires (WILLIAMS et SANDLER). Cette sécrétion d'histamine s'accompagne souvent d'une sécrétion d'hydroxy-5-tryptophane. Ces carcinofides avec hyperhistaminémie et histaminurie donnent des bouffées congestives assez particulières en "taches rouges, brillantes".

IV - LES PROSTAGLANDINES

SANDLER (1968) signale la présence de la prostaglandine $F_2 \alpha$ à un taux très élevé (420 ng/g de tissu) dans un carcinofide bronchique. Par contre, des dosages pratiqués dans des carcinofides iléaux ne montraient pas de prostaglandines.

On connaît actuellement quatorze prostaglandines qui ont été extraites de presque tous les tissus de l'organisme humain. Leurs effets biologiques sont d'une diversité extrême et sur le plan vasculaire, elles ont une action hypotensive.

Pour SANDLER les prostaglandines joueraient un rôle important dans les accès vaso-moteurs cutanés.

LES MANIFESTATIONS CUTANÉES

DU SYNDROME CARCINOÏDIEN

Les signes cutanés ont été plus particulièrement étudiés dans les observations princeps de BJORK, AXEN THORSON en Suède et d'ISLER et HEDINGER en Suisse.

Ces manifestations cutanées ont une importance clinique considérable, elles sont suffisamment spéciales et stéréotypées pour permettre le diagnostic de carcinoïde sécrétant.

L'isolement de ce syndrome a permis de rattacher rétrospectivement certaines observations de la littérature (SCHOLTE et CASSIDY entre autres) à leur véritable étiologie.

I - PHÉNOMÈNES VASO-MOTEURS PAROXYSTIQUES

Ils représentent "le signe le plus frappant, le plus évocateur et le plus communément rencontré" GEFROY.

Ils sont désignés dans la littérature de langue anglaise par les termes de "Flush" ou de "Flushing syndrom" qui sont utilisés par quelques auteurs français. Mais ce terme est restrictif puisqu'il ne correspond qu'à la phase congestive initiale des phénomènes vaso-moteurs. Aussi en France, à la suite des publications de GEFROY, on préfère utiliser les expressions "phénomènes vaso-moteurs paroxystiques" ou "orage vaso-moteur cutané".

1 - THORSON a décrit l'évolution du phénomène en trois phases successives que l'on observe dans la forme complète.

a - La phase initiale ou bouffée congestive (ou Flush)

Le malade pressent parfois la venue immédiate de l'accès lors de l'apparition d'une oppression thoracique ou d'une douleur battante ressentie au niveau de l'abdomen et du thorax.

Cette phase est marquée par une rubéfaction des téguments dans une topographie bien particulière. Elle commence au niveau du visage atteignant rapidement le décolleté. Elle peut gagner les membres supérieurs, le thorax. Les paumes des mains sont très souvent le siège d'un érythème franc.

Son aspect est variable. Tantôt, il existe une large nappe érythémateuse homogène dont les bords sont nettement limités en carte de géographie. Tantôt, il s'agit d'ondes congestives successives dont il est possible de suivre la progression de proche en proche. Tantôt, de nombreuses plaques de taille variable apparaissent laissant entre elles des espaces de peau normale. Lorsque les plaques sont très petites, elles donnent alors à l'éruption un aspect urticarien trompeur.

Les délais d'installation de cet érythème sont variables. Mais le plus souvent, l'intensité maxima de l'éruption est notée quelques dizaines de secondes après le début de l'accès.

La coloration varie d'un malade à l'autre, parfois discrète, rose saumoné, ailleurs plus marquée, rouge minium. Au cours du syndrome carcinoïdien bronchique, la coloration est très vive, rouge écarlate. Cet érythème est congestif ; il disparaît à la vitro-pression.

L'accès congestif a une durée variable, le plus souvent quelques minutes, ailleurs une heure ou plus. Mais des "flushes" ayant duré plusieurs jours ont été décrits au cours de tumeurs carcinoïdes bronchiques sécrétantes.

Il existe souvent des signes fonctionnels d'accompagnement.

- . Le malade perçoit une sensation de chaleur, de picotements surtout au niveau du visage, des yeux et sur la muqueuse buccale. Un véritable prurit a parfois été signalé.
- . Un oedème du visage plus marqué au niveau des paupières et un oedème des mains apparaît assez souvent.
- . On peut aussi observer une sudation de la moitié supérieure du corps (BRICAIRE), une horripilation, une hypersécrétion lacrymo-nasale et salivaire. Nous y reviendrons.

b - Le plus souvent la phase congestive est rapidement suivie d'une phase de cyanose donnant avec l'érythème un aspect de rougeur cyanique surtout net au visage. Mais il est rare que cette cyanose soit homogène de teinte pourpre. En fait, la cyanose forme des plages plus ou moins confluentes laissant persister par endroits quelques plaques érythémateuses. CASSIDY compare cet aspect à "des îlots rouges sur une mer bleue".

La durée de cette phase est variable. Elle marque parfois la fin de l'accès vaso-moteur. La régression de cette érythro-cyanose cutanée se fait progressivement du centre des placards vers leur périphérie. Ainsi de curieux dessins en bandes sinueuses ou linéaires peuvent être observés.

c - La régression de la phase de cyanose peut être suivie par l'installation d'une pâleur cireuse. Elle est parfois localisée seulement au visage en particulier autour de la bouche, des narines et sur les ailes du nez. Ailleurs, elle se généralise, réalisant une pâleur marbrée avec sensation de malaise, sueurs et refroidissements des extrémités. Un tel tableau est de mauvais pronostic (GEFFROY). Il peut annoncer la survenue d'un collapsus cardio-vasculaire.

L'évolution en trois phases successives est assez rarement observée. L'accès se limite le plus souvent aux phases d'érythème et de cyanose.

La fréquence des accès est variable allant de un à trente par jour à un ou deux par semaine.

La durée totale des phénomènes est dans la majorité des cas de l'ordre de quelques minutes, plus rarement quelques heures, exceptionnellement deux à trois jours. Les accès intenses et prolongés s'observent plus souvent dans les syndromes carcinoïdiens d'origine bronchique (12 fois sur 19 cas de MELMON) que dans ceux d'origine digestive (19 fois sur 102 cas de THORSON).

2 - Les manifestations buccales et salivaires.

Durant l'accès vaso-moteur il existe, nous l'avons vu, une congestion intense de la muqueuse buccale, associée à une sensation de brûlure en particulier au niveau de la langue.

EVEN signale la possibilité de crises salivaires paroxystiques associées à une hypersécrétion sudorale et lacrymo-nasale. Sur 27 cas de carcinoïdes bronchiques sécrétants, cinq présentaient de telles manifestations.

Dans une observation récente (BRICAIRE), l'hypersialorrhée était permanente, considérable et associée à une hypertrophie permanente des glandes du collier salivaire. Cette hypertrophie des glandes salivaires a été aussi mentionnée dans des observations de MELMON, WEISS et INGRAM, et ENGELMANN. Pour BRICAIRE, "cette hypertrophie parotidienne et sous-maxillaire semble bien faire partie intégrante du syndrome carcinofide fonctionnel". Mais il insiste sur le fait qu'elle n'est observée qu'au cours de syndromes carcinofides fonctionnels remarquables par leur intensité et leur caractère permanent.

3 - Les manifestations ophtalmologiques au cours de l'orage vaso-moteur.

WONG et MELMON ont étudié les manifestations ophtalmologiques associées au "flush" chez seize malades porteurs de tumeurs carcinofides sécrétantes et histologiquement confirmées. Voici le résumé de leurs constatations :

"Au cours du flush il se produit une intense injection conjonctivale ; lorsque celle-ci est à son maximum, elle s'accompagne de larmolement. Lorsque les épisodes vaso-moteurs paroxystiques sont sévères et fréquents un oedème péri-orbitaire apparaît.

L'examen du fond d'oeil durant le flush montre d'abord une constriction relative des autres artères. La vitesse circulatoire est ralentie. A l'acmé du flush, une distension des veines et une cyanose du fond d'oeil peuvent se produire. Après le flush, les vaisseaux reprennent leur aspect normal. Chez dix des seize malades, il existe néanmoins des altérations permanentes du fond d'oeil de type variable, dépôts de pigments, exsudats, lésions maculaires. Dans la série étudiée, ces anomalies n'entraînent pas de troubles de la vision. Ces lésions paraissent parfois en relation avec des micro-thromboses veineuses.

La pression de l'artère ophtalmique baisse brusquement avant le déclenchement du "flush" ; les manifestations cliniques du "flush syndrome" apparaissent quand la pression est à sa valeur minima. Cette pression demeure durant toute la durée du "flush". Les lésions du fond d'oeil pourraient être en relation avec des épisodes ischémiques répétés liés à l'hypotension".

4 - Causes déclenchantes de l'orage vaso-moteur.

Si les manifestations apparaissent parfois spontanément, bien souvent on retrouve un facteur déclenchant.

Le facteur émotif est bien connu et c'est bien souvent au début d'un examen clinique que l'accès survient.

L'ingestion alimentaire joue un rôle certain. L'orage survenant volontiers en période post-prandiale. Le rôle d'un aliment précis est quelquefois signalé par le malade.

L'action des boissons glacées et surtout alcoolisées est encore plus nette. L'absorption d'alcool a même été utilisée pour déclencher l'accès.

Nous citerons aussi le froid, le bain. Nous insisterons sur le rôle déclenchant de la palpation de la tumeur ou des métastases hépatiques. Plus rarement les mouvements du malade peuvent faire apparaître l'accès, comme dans une observation de GEFROY.

5 - Classification physiopathologique des "flushes".

MINETTO (1970) divise les "flushes" en quatre groupes en essayant de préciser le rôle des substances vaso-actives dans chacune d'elles.

a - Le flush érythémateux diffus du visage, du cou et de la partie supérieure du thorax, de courte durée et provoqué par la bradykinine.

b - Le flush violacé électif lui aussi, du visage, du cou et du thorax, de plus longue durée et de couleur franchement cyanotique. Il serait la conséquence d'un effet associé :

- de la bradykinine (facteur humoral responsable du flush)
- et de la 5 H.T. responsable de la veino-constriction.

c - Le flush prolongé (deux ou trois jours) diffus à toute la surface cutanée, associé au larmolement abondant et à un oedème du visage qui pourrait être attribué à la bradykinine.

d - Le flush "en taches rouges brillantes" décrit surtout chez les malades porteurs de tumeur carcinoïde de l'estomac et dû à des taux élevés d'histamine.

II - TELANGIECTASIES ET ERYTHEMES PERMANENTS

a - Les télangiectasies

"Les télangiectasies sont des dilatations des petits vaisseaux du derme dont le trajet devient visible à l'oeil nu, sous forme d'un lacis d'un fin réseau rouge vif, souvent parsemé de minuscules ectasies, s'effaçant à la vitro-pression" DEGOS.

Les télangiectasies du syndrome carcinofdien, siègent surtout au niveau du visage, du nez, des pommettes et de la nuque. Elles peuvent recouvrir toute la face, les bras et les avant-bras. L'atteinte du thorax ou de l'abdomen est bien plus rarement observée. GEFFROY a vu apparaître brusquement dans un cas, sur la région lombo-sacrée, après plusieurs accès vaso-moteurs, des plaques télangiectasiques accompagnées d'une importante infiltration oedémateuse et qui persistent indéfiniment. "Histologiquement, les vaisseaux du derme papillaire s'élargissent dans de fortes proportions. Le tissu conjonctif voisin présente une dégénérescence basophile assez semblable à celle que l'on voit dans la peau du vieillard. On n'y trouve pas les aspects pseudo-cartilagineux de la fibro-hyalinose endocardique, mais de cette dernière y figurent des amas élastoïdes" A. PAGES.

b - Les télangiectasies s'observent sur un fond d'érythrose ou d'érythro-cyanose.

Cette érythrose intéresse essentiellement le visage, le décolleté, le tronc et parfois les membres ; elle est permanente. Il existe souvent une légère infiltration oedémateuse de la peau. Lorsque des accès vaso-moteurs surviennent, des taches rouge vermillon réapparaissent sur le fond érythémateux.

Il est tout à fait exceptionnel que l'érythro-cyanose soit aussi intense et diffuse que dans notre observation.

III - PIGMENTATION ET SYNDROME PELLAGROÏDE

CURRENS mentionna le premier, en 1945, l'association d'un carcinome de l'iléon avec métastases, pellagre, diarrhée, sténose pulmonaire et anasarque.

Mc NEALY (1946) rapporta un cas de pellagre causée par une tumeur argentaffine de l'iléon et du jéjunum.

Il est maintenant bien établi que les tumeurs carcinoïdes avec ou sans métastases peuvent s'accompagner d'un syndrome pellagroïde.

Le terme "pellagroïde" qui qualifie ce syndrome attire d'emblée l'attention sur le fait que les manifestations cliniques n'ont rien de l'intensité de celles des pellagres vraies, exogènes. Ces cas sont observés chez des sujets à alimentation déséquilibrée et carencée en protéines. L'érythème de ces pellagres exogènes s'associe à des troubles digestifs intenses (glossite, anorexie, achylie gastrique et diarrhée) et à des troubles neuropsychiques importants.

Dans le syndrome de BJORK, on observe seulement un tableau "d'érythème pellagroïde" : l'aspect cutané est superposable à celui d'une pellagre vraie mais les signes digestifs et neuropsychiques sont minimes ou absents.

BRIDGES (1957) décrit un syndrome pellagroïde particulièrement typique : "une femme de 60 ans a un syndrome carcinoïdien avec métastases hépatiques, endocardite chronique, sténose des valvules pulmonaire et tricuspide, diarrhée et troubles vaso-moteurs. Elle a aussi des lésions cutanées que l'on ne peut distinguer des lésions de la pellagre. La face d'extension des mains et des avant-bras est le siège d'une pigmentation brun rouge foncé avec hyperkératose et desquamation. Dans une zone à limite supérieure nette allant des hanches aux genoux, la peau est brun rouge, luisante, tendue et prend le godet. La peau des pieds et des orteils est pigmentée. Il n'y a cependant aucune anomalie de la muqueuse buccale ni de glossite. Un traitement d'acide nicotinique à la dose de 150 mg par jour entraîne une diminution de la pigmentation".

Plusieurs observations publiées insistent sur l'importance de la pigmentation. SANDLER a signalé un cas de carcinoïde avec pigmentation intense et généralisée, érythème palmaire et langue rouge et sensible.

KAHR a vu une mélanose à prédominance thoraco-abdominale au cours d'une tumeur carcinoïde iléale.

A. PAGES a observé en 1962 un cas de carcinofde iléo-coecal dont la dyschromie était telle que la malade avait été hospitalisée avec le diagnostic de Maladie d'Addison.

Une étude histologique de troubles pigmentaires au cours des carcinofdes a été pratiquée par KAHR (1958). "Cet auteur a constaté des modifications diverses de l'épiderme qui est tantôt hyperplasié avec une forte hyperkératose, tantôt atrophique. Dans le derme papillaire, les capillaires sont congestifs, entourés d'un infiltrat inflammatoire, le tissu conjonctif apparaît "homogénéisé".

La coloration de FONTANA révèle une très abondante charge mélanique non seulement dans la couche basale de l'épiderme mais aussi dans des strates plus superficielles. Quelques mélanophores apparaissent dans le derme superficiel. Mais c'est surtout l'emploi de la technique de JABONERO qui a fourni des renseignements intéressants en mettant en évidence dans les papilles dermiques un réseau très dense de cellules dendritiques présentant par endroits des granulations. Ces dernières sont colorées en bleu par le GOMORI et en rouge par le NISSL modifié de DAHLEN."

KAHR considère que ces éléments correspondent aux cellules neuro-hormonales cutanées de WIEDMANN.

La physiopathologie du syndrome pellagroïde observé au cours de l'évolution de tumeurs carcinofdes métastasiées et sécrétantes s'explique par un important trouble du métabolisme du tryptophanne. Il s'agit donc d'une pellagre endogène. La voie de la Sérotonine devient prédominante au détriment de la voie des protéines et de la voie de la cynurénine (donc de la vitamine PP).

Par contre, il est possible que certaines pigmentations diffuses, prédominant sur les zones couvertes (cas de KAHR) soient provoquées par la M.S.H.

En effet, la présence d'hormone mélanotrope (M.S.H.) dans les tumeurs carcinofdes a été démontrée par O'NEAL (1968).

IV - LES METASTASES CUTANÉES

Les métastases cutanées et sous-cutanées sont rares au cours de l'évolution des tumeurs carcinofides. Elles s'observent avec une fréquence plus élevée dans les tumeurs carcinofides bronchiques et rectales.

Les localisations cutanées.

Ce sont en règle générale des nodules de couleur rouge ou pourpre mesurant de 0,5 cm à 2 cm de diamètre, de consistance ferme, voire dure, très sensibles à la palpation (REINGOLD et ESCOVITZ).

Les localisations sous-cutanées.

Le tissu cellulaire sous-cutané peut être envahi (STEELE, WELTI). Ce sont des nodules sous-cutanés fermes, mobiles, douloureux au toucher, mesurant un à deux centimètres de diamètre.

La biopsie de ces localisations cutanées et sous-cutanées est très facile. L'examen histologique viendra confirmer leur nature métastatique. Nous emprunterons à LEVER la description histopathologique. "Les cellules métastatiques sont peu volumineuses, cuboïdes, munies d'un petit noyau pâle et d'un cytoplasme clair ; uniformes dans l'ensemble, elles sont ici et là anaplasiques et en mitose. Elles se distribuent dans le derme et dans l'hypoderme sous forme d'un ilot ou de coulées qui peuvent être séparées par des travées fibreuses. On observe parfois une dilatation vasculaire considérable à proximité de ces thèques et même une hémorragie interstitielle dans la masse (REINGOLD).

Les cellules des carcinofides digestifs et de leurs métastases contiennent des granulations argentaffines ; les cellules des autres carcinofides n'en comportent pas ou en renferment quelques-unes tout au plus (REINGOLD et ESCOVITZ, FRANK et LIEBERTHAL)".

"La petite taille, l'aspect cuboïde et la faible colorabilité des cellules tumorales, la dilatation des vaisseaux et l'hémorragie interstitielle représentent les signes distinctifs des carcinofides" LEVER. Cet auteur insiste sur les ressemblances histologiques qu'il peut y avoir avec un hémangio-endothéliome malin et avec les métastases cutanées du cancer du rein.

ROTH (1961) a pu étudier la radio-sensibilité de ces métastases cutanées chez un homme de 38 ans présentant un carcinofide du rectum. Ce malade avait quatorze nodules cutanés mesurant de 5 à 15 mm de diamètre et qui étaient disséminés sur la face, le cuir chevelu et le tronc.

Une radiothérapie locale fut entreprise. Des doses allant de 2.500 r à 5.000 r furent nécessaires pour faire disparaître six des quatorze nodules. De telles doses montrent que la tumeur carcinofide est au moins aussi radio-résistante que l'épithélioma spino-cellulaire.

°
° °

<u>Carcinofides bronchiques</u>		<u>Carcinofides digestifs</u>	
avec S.C.	sans S.C.	avec S.C.	sans S.C.
WILLIS 1963 2 cas	FELSON 1960	BLEEHEEN 1955	ROTH 1961 (rectum)
ESCOVITZ 1960		WELTI 1961	
KRIKLER 1961		STEELE 1962	
LEVINE 1963		BEAN 1968	
JATLOW 1964			
RUDNER 1965			

Observations de tumeurs carcinofides avec métastases cutanées ou sous-cutanées.

V - LES MODIFICATIONS SCLERODERMIQUES DES MEMBRES INFERIEURS

Des modifications sclérodermiques des extrémités inférieures ont été observées au cours de l'évolution de syndromes carcinoïdes par plusieurs auteurs (BEAN, SJOERDSMA, ZARAFONETIS, ASBOE-HANSEN et HAY).

Dans le cas d'ASBOE-HANSEN de 1959, il existe au niveau des jambes et des pieds, une pigmentation bigarrée, une induration du derme, une atrophie de l'épiderme, simulant cliniquement une sclérodermie.

La biopsie cutanée montre "des fibres collagènes épaisses et homogénéisées, un oedème diffus, un épaissement des parois des vaisseaux sanguins, des infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires et de nombreux mastocytes". Cet aspect histologique correspond à une sclérodermie jeune.

PEDINIELLI (1969) rapporte le cas d'un homme de 43 ans ayant un syndrome carcinoïde d'origine digestive évoluant depuis 3 ans. "Les membres inférieurs et l'abdomen sont infiltrés jusqu'à un niveau horizontal passant par l'ombilic. Cette infiltration donne à la main qui palpe l'impression d'un blindage ou d'un cartonage, il est impossible de pincer la peau, la pression profonde est indolore et fait apparaître l'ébauche d'un godet. Cet épaissement gêne le malade dans tous ses mouvements et en particulier la marche. Le tableau fait évoquer le diagnostic de sclérodermie oedémateuse de HARDY et BUSCHKE. La biopsie cutanée sans être convaincante se rapproche de la description du scléroedème".

La physiopathologie de ces états sclérodermiques est diversement envisagée par les auteurs.

MAC DONALD pense que la sérotonine est capable d'induire une prolifération fibreuse et collagène du derme. Des injections répétées de Sérotonine pratiquées chez des rats par cet auteur ont en effet entraîné un aspect histologique assez voisin de la sclérodermie. Mais des traumatismes locaux répétés ne sont-ils pas responsables en partie de cette sclérose ?

D'autres auteurs attribuent un rôle important à la Kallikréine dans l'installation de ces modifications cutanées.

VI - LA PACHYDERMIE PLICATUREE DU FRONT ET DU CUIR CHEVELU

La pachydermie plicaturée du front et du cuir chevelu est l'une des manifestations qui, avec l'hippocratisme digital et l'hypertrophie des extrémités forme la pachydermo-périostose, syndrome rare, individualisé par TOURAINE A., SOLENTE A. et GOLE L. en 1935.

Nous avons retrouvé cette curieuse modification cutanée dans quatre observations de carcinoïdoses sécrétantes d'origine bronchique. (MATTINGLY 1961 ; HUSSELMANN et WENDT 1961 ; WEISS et INGRAM 1961 ; et DEPARIS 1962).

Nous citerons l'observation particulièrement détaillée de DEPARIS (1962). Il s'agit d'un homme de 60 ans porteur d'une carcinoïdose bronchique.

"L'aspect du visage est très particulier ; il est de couleur rouge violacé, cette érythrose intéresse non seulement la face mais aussi le cuir chevelu, le cou et s'observe également sur les mains. De plus, il existe un épaissement de la peau surtout net au front et au cuir chevelu : les téguments du front dessinent de véritables bourrelets séparés de rides profondes, les sillons nasogéniaux sont accentués, l'ensemble donne au visage "un aspect à la fois soucieux et endormi" (TOURAINE). La peau est séborrhéique et le malade se plaint d'un léger prurit".

"Une biopsie cutanée de la face (BOLGERT) montre "un épiderme à basale rectiligne. Le derme est occupé par de très nombreuses glandes sébacées très volumineuses mais strictement normales par ailleurs, elles siègent à toutes les hauteurs du derme réalisant un aspect d'adénome sébacé étale" ...

"Il n'existait cependant ni pachydermie des extrémités, ni déformation des ongles, ni périostose engainante et ces modifications apparues depuis deux ans étaient manifestement acquises".

L'étude des quatre observations de la littérature où la pachydermie plicaturée du front et du cuir chevelu est signalée, montre qu'il s'agissait de carcinoïdes bronchiques évolués et n'ayant pas fait l'objet d'exérèse. Une telle manifestation n'est pas signalée dans l'évolution des carcinoïdes digestifs.

DEPARIS pense que "ces altérations morphologiques n'appartiennent pas en propre au syndrome de carcinoïdose mais sont en réalité sous la dépendance de la tumeur bronchique". En effet, cette pachydermie a été observée au cours d'autres manifestations pathologiques thoraciques : tumeur bronchique, tuberculose pulmonaire, pleurésie purulente.

VII - MANIFESTATIONS CUTANÉES RARES AU COURS DU SYNDROME CARCINOÏDIEN

Un certain nombre d'observations de syndrome carcinoïdien font mention de manifestations cutanées qui nous ont paru exceptionnelles.

a - MENGEL (1963) a publié un cas de syndrome carcinoïdien où le malade présentait des éruptions cutanées intermittentes faites de taches orange, siégeant sur la moitié supérieure du corps et s'associant à un prurit intense.

b - Une curieuse association pathologique a été rapportée par BRUNSTING en 1956. Il s'agissait d'une femme qui présentait un goitre euthyroïdien, un vitiligo ancien siégeant sur le dos, les bras et l'abdomen, des plaques de lichenification sur les jambes et un syndrome carcinoïdien secondaire à une tumeur carcinoïde de l'estomac.

c - PETERKING (1959) a observé, chez un homme de 51 ans porteur d'un carcinoïde du jéjunum, une atteinte de la muqueuse buccale avec stomatite, chéilite et perlèche évoquant une avitaminose B et un lichen verruqueux sur les bras, les mains et les jambes. Quelques mois plus tard, le malade présente sur la face postérieure de la jambe gauche une éruption de type lichen plan.

d - De curieuses lésions linguales de type névrome ont été signalées par SCHUERMANN et HORNSTEIN (1959) chez une femme de 51 ans atteinte d'un carcinoïde malin du grêle. A. PAGES rapproche cette observation de certaines "tumeurs de la famille carcinoïdienne" s'associant très volontiers à des phéochromocytomes et à des névromes multiples des muqueuses dont 17 cas ont été recensés par GORLIN (1968). Devant ces associations tumorales, rares mais indéniables, PAGES conclut : "il semble exister des rapports extrêmement étroits entre les carcinoïdes typiques et une série de tumeurs qui sont fréquemment à l'origine de sécrétion d'ACTH d'amines pressives, de MSH et plus accessoirement d'hormone antidiurétique et parathyroïdienne."

Cette conception est aussi reprise par O'NEAL (1968).

e - Un syndrome de coagulation intra-vasculaire révélé par des hématomes et des rectorragies est venu compliquer un syndrome carcinoïdien, découvert quatre mois auparavant chez un homme de 66 ans. La tumeur primitive n'a pas été précisée, mais une ponction biopsie hépatique affirmait la présence d'une métastase carcinoïdienne. DIDISHEIM (1970).

DIAGNOSTIC DES MANIFESTATIONS CUTANÉES DU SYNDROME DE BJORK

Les problèmes diagnostiques sont nombreux au cours du syndrome de BJORK surtout au début de la maladie où tous les signes évocateurs ne sont pas encore regroupés.

Nous nous limiterons ici à la seule discussion des affections qui peuvent être évoquées devant les manifestations cutanées du syndrome.

Nous détaillerons plus particulièrement les maladies qui s'accompagnent de manifestations vaso-motrices cutanées.



A

DIAGNOSTIC DES MANIFESTATIONS VASO-MOTRICES CUTANÉES

I - LES MANIFESTATIONS VASO-MOTRICES CUTANÉES D'ORIGINE PHYSIOLOGIQUE devront d'abord être éliminées.

a - L'érythème émotif est une réaction congestive physiologique. Il siège surtout sur le visage à l'occasion d'une émotion, d'une colère et s'accompagne parfois de transpiration.

b - L'érythème pudique apparaît sur la face, le cou, le haut de la poitrine au moment du déshabillage devant une personne étrangère (examen médical).

c - Les érythèmes faciaux post-prandiaux sont dus à des réflexes d'origine digestive.

d - Les troubles vaso-moteurs de la ménopause.

Ils prennent le plus souvent le type de bouffées de chaleur variables dans leur fréquence et leur intensité. "Dans la forme la plus classique, il s'agit d'une véritable vague congestive ascendante envahissant tout le corps. La malade perçoit une sensation de chaleur désagréable, le visage rougit, le malaise est plus ou moins profond. Cette poussée de vaso-dilatation est suivie de transpirations généralisées, le plus souvent très abondantes. Souvent ces bouffées commencent avant l'arrêt complet des règles. Elles sont parfois provoquées par les repas, les émotions, les changements de température. Elles disparaissent le plus souvent au bout de quelques semaines ou de quelques mois, mais elles peuvent persister pendant de longues années en diminuant de fréquence et d'intensité" L. de GENNES.

La bouffée congestive de l'orage vaso-moteur a été très souvent confondue chez la femme avec la bouffée de chaleur de la ménopause qui est bien sûr la plus fréquente des bouffées vaso-motrices. Or, il convient d'insister sur le fait qu'il n'existe ni cyanose, ni pâleur au décours de la bouffée congestive de la ménopause.

II - LES ERUBESCENCES PAROXYSTIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE.

a - Les substances vaso-dilatatrices manifestent volontiers leur action par une vaso-dilatation cutanée qui s'exprime par un érythème cutané. De tels médicaments sont nombreux, que ce soit le nitrite d'amyle, l'acide nicotinique et les vaso-dilatateurs de synthèse.

b - Certaines substances entraînent lors de l'absorption d'alcool une bouffée congestive avec malaise général : c'est le cas du DISULFIRAME que l'on utilise dans le traitement de l'alcoolisme chronique.

c - Des érubescences paroxystiques ont été décrites au cours des traitements antidiabétiques.

Ce sont les sulfamides hypoglycémiantes qui sont responsables de ces manifestations.

"Ce syndrome, décrit par BERTRAM en 1956 se traduit par une vaso-dilatation intense et brutale, siégeant au visage, au cou, parfois à la partie supérieure du thorax, s'accompagnant de bouffées de chaleur, d'une accélération du pouls, d'une augmentation modérée

de la tension artérielle. Parfois, s'associent une infection conjonctivale, ainsi que des céphalées, vertiges, palpitations, troubles intestinaux. Fait important, il survient quasi constamment à la fin d'un repas avec vin ou boisson alcoolisée, il dure en moyenne une heure. Il en existe des formes mineures se réduisant à de simples bouffées de chaleur avec parfois des céphalées modérées. Divers sulfamides peuvent en être responsables : CARBUTAMIDE, PHENBUTAMIDE, TOLBUTAMIDE et CHLORPROPAMIDE".

"Une biguanide, la PHENYL BIGUANIDE, figure parmi les substances pouvant déclencher un syndrome vaso-moteur à type d'érythème paroxystique" R. TOURAINE, 1966.

Le mécanisme de ces accès vaso-moteurs n'est pas spécifique, il est superposable à celui du DISULFIRAME et à certains autres médicaments (isoniazide, dérivés du pyramidon, dérivés nitro-furanés). Ce sont des substances anti-alcool qui empêcheraient la dégradation de la Sérotonine endogène. Mais la Sérotonine n'est pas à elle seule capable d'expliquer la vaso-dilatation cutanée. Tous ces malaises disparaissent lors de l'arrêt du médicament ou de l'ingestion d'alcool.

III - LES TROUBLES VASO-MOTEURS CUTANES D'ORIGINE HISTAMINIQUE.

a - Les mastocytoses cutanées peuvent s'accompagner du prurit et de flushes à l'occasion d'une décharge d'histamine.

Mais ces flushes ne s'observent que dans les mastocytoses nodulaires et papuleuses diffuses et seulement dans le jeune âge - pas après trois ans en règle générale (DEGOS).

Ces accès peuvent être déclenchés par la prise de banane, de médicament salicylé, de codéine, d'amphotéricine, à l'occasion des variations de température ou lors du frottement des lésions (bain).

Ils prennent l'aspect d'un érythème congestif généralisé ou limité au visage et au thorax. Ils durent de 15 à 30 minutes et peuvent s'associer à une dyspnée, des vomissements.

Le mécanisme de ces accès repose sur une libération brutale de l'histamine mastocytaire qui est confirmée par une augmentation post-critique de l'histamine dans les urines. Le dosage de l'acide 5 HIA dans les urines est normal.

b - Les manifestations de l'intoxication aiguë par l'histamine que l'on observe après la consommation de poissons en conserve (thon), de charcuteries, de vins ou de bière dont la teneur en histamine peut être

élevée, sont très proches de celles que l'on observe dans les mastocytoses.

c - Certains accès congestifs du syndrome de BJORK ont été confondus avec des poussées d'urticaire, surtout lorsque l'accès était formé par de petites plaques (KNUT, WEREIDE et GUNNAR, NESET).

d - Dans l'observation de MELMON (1965), l'accès vaso-moteur s'associant à un important oedème du visage avait fait porter le diagnostic d'oedème angio-neurotique.

IV - LES MANIFESTATIONS VASO-MOTRICES AU COURS DE MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES S'ACCOMPAGNENT D'UNE HYPERSEROTONINEMIE.

Le Dumping syndrome peut donner lieu à un tableau clinique voisin du syndrome carcinofidien.

Les manifestations surviennent chez les gastrectomisés dès la reprise de l'alimentation mais parfois plusieurs mois ou années après l'intervention. Ce dumping syndrome associe :

- un malaise général avec asthénie importante, bourdonnements d'oreilles,
- des troubles vaso-moteurs : bouffées de chaleur, pâleur ou congestion du visage, sueurs,
- et des troubles digestifs : gêne épigastrique, vomissements, voire accès de diarrhée en fin de crise.

On a signalé la possibilité de rhinorrhée, dyspnée, de polyurie, de tachycardie et d'hypotension. Toutes ces manifestations sont améliorées par un décubitus d'une demi-heure à une heure. On observe habituellement chez le gastrectomisé atteint de dumping syndrome, selon A. BEL :

- une augmentation importante du taux de sérotonine circulante après le repas (GEFFROY).
- une excrétion accrue des métabolites de la Sérotonine, en particulier de l'acide 5 H.I.A. (CASSANO).

et lors des accès, on observe :

- une élévation de la Sérotoninémie (GEFFROY)
- une augmentation du flux sanguin périphérique.

V - LES MANIFESTATIONS VASO-MOTRICES AU COURS DE CERTAINES MALADIES DES GLANDES ENDOCRINES.

a - L'hyperthyroïdie

Dans sa forme typique réalisant la maladie de **BASEDOW**, l'hyperthyroïdie s'exprime par les signes cardinaux : goitre, exophtalmie, tachycardie, tremblement, amaigrissement. Des signes dits secondaires sont importants pour le diagnostic : la diarrhée, les troubles psychiques et les signes neuro-végétatifs. Ces derniers sont variés : bouffées de chaleur, crises sudorales, placards d'érythème sur la partie supérieure du thorax et au devant du corps thyroïde.

On voit qu'il existe un certain nombre de points communs avec le syndrome carcinotidien. Ce dernier a pu être initialement confondu avec une hyperthyroïdie comme dans une observation de **SIGUIER - LEGER - GODEAU**.

"Les troubles digestifs de Mme H ... ont débuté en 1965, il s'agissait initialement d'épisodes discontinus de diarrhée (4 à 5 selles par jour) accompagnée de douleurs abdominales et de météorisme. De multiples médications symptomatiques essayées tour à tour sont restées sans effet. Quelques mois plus tard, la malade se plaint de douleurs thoraciques et d'une dyspnée d'effort. Ces signes vont s'accroître si bien qu'en avril 1966, la malade consulte un médecin. L'auscultation cardiaque révèle alors un double souffle interprété comme "artériel" et l'électrocardiogramme est normal. L'amaigrissement récent, l'apparition de brutales rougeurs du visage font évoquer une hyperthyroïdie, d'autant que le métabolisme de base est augmenté de + 22 p. 100. La malade reçoit alors de façon discontinue, des antithyroïdiens de synthèse."

b - Le phéochromocytome

Nous emprunterons la description clinique de cette affection à l'observation princeps de **Marcel LABBE, TINEL et DOUMER (1922)** : "Il s'agissait d'une jeune femme de 28 ans qui, vers le début de l'automne 1920, se mit à souffrir de crises violentes, d'aspect déconcertant. Brusquement, elle accuse une sensation de malaise et de refroidissement des extrémités. La face pâlit. La malade ressent une violente contraction épigastrique accompagnée de palpitation et bientôt de vomissements. En même temps, la fièvre s'élève en un brusque crochet, les urines sont supprimées, l'angoisse et l'agitation sont extrêmes. Puis, après quelques heures, la crise se termine par une réaction vultueuse de la face et du cou et par des sueurs profuses généralisées. Dans l'intervalle des crises, la tension est normale, les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. Au cours d'une de ces crises, on constate une élévation considérable et subite de la tension artérielle qui atteint 26-18 au Vaquez. Cette tension est variable d'un jour à l'autre et son élévation ne coïncide pas toujours avec les poussées vaso-motrices".

Les manifestations du phéochromocytome diffèrent de celles du syndrome carcinofébrile par le fait que la phase de pâleur précède la phase vultueuse et par l'existence de poussées hypertensives.

c - Les tumeurs du pancréas insulaire

Au cours des hypoglycémies, il est fréquent d'observer des troubles vaso-moteurs qui s'expriment par des alternatives de pâleur et de rougeurs de la face, une horripilation cutanée, des sueurs abondantes et profuses. Ces signes sont dûs à une décharge secondaire d'adrénaline.

Par contre, il a été décrit au cours de quelques observations de tumeurs langerhansiennes (GULLEDGE, BUSE, WHIPPLE et FRANTZ) de véritables bouffées congestives siégeant sur le visage, le cou et le haut du thorax, rouge violacé, durant une à deux heures et s'associant à une sudation intense. Néanmoins, un tel tableau paraît très rare. CRAIN et THORN ne signalent pas ce phénomène dans la symptomatologie des tumeurs langerhansiennes.

VI - DES ORAGES VASO-MOTEURS ONT ETE OBSERVES AU COURS DE L'EVOLUTION DE CERTAINES AFFECTIONS IMMUNO-HEMATOLOGIQUES

a - Un malade de MOULIN et THIERS (1968) qui avait une cryoglobulinémie "a présenté à plusieurs reprises au début des repas un état congestif de la face, véritable flush avec larmoiement et obstruction nasale". Cette observation paraît tout à fait exceptionnelle.

b - THIERS a rapporté en juin 1969 le cas d'une malade de 69 ans atteinte d'une "hémopathie lymphoréticulaire chronique avec érythème scarlatiniforme fixe". Elle présentait parfois après les repas, mais en général sans facteur déclenchant déterminé, des rushs congestifs intenses. Le dosage des catabolites de la Sérotonine pratiqué est strictement normal.
(B.S.F.D. et S. 1969, tome 76, n° 6, p. 879-880).

c - Des manifestations vaso-motrices paroxystiques ont été observées par le Pr. J. BERNARD et le Dr. J. TANZER en décembre 1968, chez un homme de 64 ans ayant une leucémie myéloïde en transformation aiguë (Dossier 65-493).

A cette date, le malade présenta des accès de rougeur intense du visage et de la partie supérieure du thorax, une tachycardie, une chute de la tension artérielle, une dyspnée, des sueurs et parfois

des épisodes diarrhéiques. Ces crises duraient environ une heure et survenaient, sans cause déclenchante, cinq à six fois par jour. Il n'existait aucun signe cutané en faveur d'une urticaire pigmentaire. La leucocytose était à 86.400 avec myélémie mais sans basophilie ni éosinophilie. Il existait une augmentation considérable de l'histaminémie (1.600 μ g par cm^3 de sang) dosée dans les globules blancs, et de l'histaminurie.

Les dosages urinaires de l'acide 5 H.I.A. et de l'acide vandél-mandélique étaient normaux.

Les crises vaso-motrices régressèrent en même temps que se normalisait la leucocytose grâce à un traitement d'hydroxyurée et de 6-mercaptopurine.

De telles manifestations n'ont jamais été observées au cours de l'évolution d'un syndrome myélo-prolifératif.

M.M. J. BERNARD et J. TANZER pensent que ces accès sont indiscutablement en relation avec une libération d'histamine qui peut provenir d'une prolifération basophile dans les organes profonds ou d'une destruction rapide des basophiles sanguins.

VII - LES TROUBLES VASO-MOTEURS AU COURS DES MALADIES METABOLIQUES DES ACIDES AMINES

MOZZICONACCI (1968) ne signale de troubles vaso-moteurs que dans l'homocystinurie.

"Certaines anomalies de la circulation artériolo-capillaire semblent assez particulières à l'homocystinurie. On signale en effet dans la majorité des observations des taches congestives, un livido réticulaire du tronc et des membres et surtout une rougeur souvent intense des pommettes à la fois congestive et télangiectasique (flush malarial)" MOZZICONACCI.

Cette affection paraît assez fréquente, la 2ème après la phénylcétonurie. Elle est diagnostiquée avant tout dans la seconde enfance mais aussi chez l'adolescent ou l'adulte.

Le tableau clinique est assez caractéristique par l'association :

- d'un retard mental
habituel mais non constant ;
- de modifications morphologiques :
 - . taille habituellement élevée,
 - . arachnodactylie fréquente,

- . hyperlaxité ligamentaire,
- . cheveux rares et fins,
- d'une atteinte oculaire constante
avant toute luxation du cristallin,
- de manifestations cardio-vasculaires :
 - . thromboses artérielles ou veineuses fréquentes,
 - . mort subite.

La maladie est due à un défaut enzymatique, absence de cystathionine synthétase. Son diagnostic repose sur la mise en évidence d'une homocystinurie très importante.

VIII - LES TROUBLES VASO-MOTEURS CUTANÉS LOCALISÉS AU VI- SAGE

a - Le syndrome du ganglion sphéno-palatin de SLUDER pourrait être discuté devant certains syndromes carcinofœdiens avec céphalées vives et hypersécrétion lacrymo-nasale.

En effet, dans le syndrome de SLUDER (1908), il existe "des crises douloureuses d'apparition irrégulière parfois annoncées par une sensation de congestion maxillaire nasale ou par une salve d'éternuements. Le siège principal de la douleur est au niveau de la racine du nez, l'extension se fait dans la région mastoïdienne, l'occiput, l'épaule et le membre supérieur. Les phénomènes vaso-moteurs et sécrétoires qui annoncent la crise se prolongent souvent pendant toute sa durée, hydropnée et congestion nasale, larmoiement et hypersialorrhée. On a aussi décrit d'autres troubles : toux quinteuse, dyspnée asthmatiforme, salves d'extrasystoles.

A l'examen de ces sujets durant la crise, on peut observer une rougeur de l'hémiface surtout au niveau du nez et des paupières" PECH et GARCIN.

b - La céphalée histaminique de HORTON (1941) réalise une céphalée unilatérale apparentée aux migraines dont le tableau clinique est très voisin de celui que nous venons de décrire à propos du syndrome de SLUDER, avec rougeur de l'hémiface. Elle est volontiers déclenchée par certains agents naso-dilatateurs, comme l'alcool, les dérivés nitrés ou l'histamine.

B

DIAGNOSTIC DES TELANGIECTASIES ET DES ERYTHEMES PERMANENTS

a - La rosacée et la couperose.

Devant un tableau d'érythrose permanente du visage, on pense avant tout à la rosacée. Elle survient plus souvent chez la femme entre 40 et 50 ans mais elle peut s'observer chez les hommes buveurs de vin.

Cette rosacée s'associe souvent à une dilatation permanente des vaisseaux superficiels de la peau pour former la couperose.

On conçoit que l'érythrose et les télangiectasies du syndrome de BJORK aient pu être confondues avec une rosacée banale ou une acné rosacée (notre observation, celle de SIGUIER).

Un tableau encore plus trompeur est réalisé par l'érythrose et la couperose de l'éthylisme chronique. "Le faciès congestif avec de nombreuses varicosités des pommettes affirme l'hypothèse de l'éthylisme que le malade ne niait pas. De là, il n'y avait qu'un pas à franchir pour rattacher à ces intempérances l'hépatomégalie et les troubles digestifs dont il se plaignait". Ce fut le cas dans cette observation de PEDINIELLI et dans plusieurs autres (DEPARIS).

b - La polyglobulie donne une érythrose qui n'est pas toujours proportionnelle au chiffre des globules rouges.

"Le visage est enluminé, haut en couleur, la mine vermeille. Les téguments de la face, de l'extrémité des membres sont d'une couleur rouge cerise ou rouge pourpre. La même érythrose existe sur tout le corps mais elle y est souvent atténuée. Elle rougit vivement les muqueuses de la bouche et du pharynx dont la teinte écarlate est frappante. Les conjonctives sont injectées ... Au cours de l'évolution elle se mêle à une teinte bleuâtre qui n'apparaît d'abord que pendant les périodes froides, puis à un stade tardif peut l'emporter sur l'érythrose". J. BERNARD.

Le prurit est souvent associé à la polyglobulie. "Généralisé plus souvent que localisé, le prurit apparaît surtout aux changements de température et avec une particulière fréquence après la toilette à l'eau chaude et le bain et ce caractère particulier est très évocateur" BOUSSER.

La découverte d'une splénomégalie qui n'est pas constante et surtout la numération formule sanguine amènent au diagnostic.

Le traitement par le phosphore radio-actif entraîne la régression de la rosacée.

c - Le lupus érythémateux aigu disséminé.

Devant une érythroïse du visage avec télangiectasies, le diagnostic de lupus érythémateux doit être évoqué en particulier chez la jeune fille.

"Parfois des télangiectasies très abondantes et accusées réalisent un lupus érythémateux couperosique difficile à distinguer d'une rosacée ou d'une couperose banale, alors que dans le contexte d'un lupus érythémateux, ces chevelus capillaires doivent faire soupçonner une forme aiguë systémique" R. DEGOS.

Un syndrome carcinoïdien d'origine intestinale avec métastases hépatiques a été considéré initialement comme un lupus érythémateux disséminé devant l'aspect cutané et la présence à trois reprises de cellules L.E. (H. MESCON, 1966).

d - Nous rapprocherons de la discussion diagnostique du lupus érythémateux aigu le problème des lucites chroniques.

Ces actino-dermatoses s'observent, chez des sujets photosensibilisés, après une exposition au soleil ou à la lumière. L'érythème siège sur les parties découvertes. "La peau est souvent un peu oedémeuse et chaude, cuisante ou prurigineuse. Cet érythème est permanent ou évolue par poussées. Il foncé insensiblement, atteignant le rouge sombre ou le brun" R. DEGOS.

Les lésions érythémateuses dues aux radiations solaires peuvent prendre des aspects évoquant des dermatoses voisines : érythème pallagrolde ou lupus érythémateux.

e - La dermatomyosite

Dans une observation de PEDINIELLI (1969), le diagnostic de dermatomyosite fut évoqué.

Nous emprunterons à F. SIGUIER une description des modifications cutanées du visage au cours de cette affection. "Outre l'oedème liliacé péri-orbitaire se développe sur le reste du visage un mélange d'érythème et de télangiectasies. Sur l'ensemble du faciès, la rougeur est bien souvent discrète et de limites assez imprécises. Mais parfois sur le fond rose liliacé de l'oedème se détache un érythème rouge violacé dessinant deux larges disques en lunettes. Sur cet érythème diffus se dispose parfois un réseau ou une arborescence de fines télangiectasies".

f - Les cryoglobulines

Les cryoglobulines, surtout les cryoglobulines monoclonales peuvent donner des manifestations vaso-motrices paroxystiques distales déclenchées par le froid. Le syndrome de RAYNAUD fréquemment constaté dans ce cas aide au diagnostic.

Mais des troubles vaso-moteurs cyanotiques permanents sont fréquents. Ils ne sont pas aussi nettement liés au froid bien qu'aggravés par lui. On peut observer en particulier, une érythrocyanose du visage accentuée par le froid. Ce fut le cas d'une malade de B. DUPERRAT dont l'observation est rapportée dans la thèse de L. ROBCIS (1971).

C

DIAGNOSTIC DES SYNDROMES PELLAGROÏDES

1 - Les pellagres exogènes par carence en tryptophane sont très rares en France. Elles peuvent s'observer néanmoins chez certains vagabonds éthyliques avec une alimentation carencée en protéines et vitamines.

2 - Nous discuterons surtout les pellagres endogènes survenant chez des sujets recevant une alimentation équilibrée.

a - Nous n'insisterons pas sur la maladie de HARTNUP décrite en 1956 par BARON. Cette affection transmise sur le mode autosomique récessif associe une photosensibilité marquée avec des lésions cutanées pellagroïdes, un syndrome cérébelleux, des modifications du caractère et un retard mental. Il existe une importante et constante hyperamino-acidurie.

b - Un syndrome de malabsorption digestive peut être responsable d'un tel tableau. Nous avons eu l'occasion d'observer un érythème pellagroïde chez un ouvrier agricole. L'épreuve de charge en tryptophane chez ce dernier montrait un blocage au stade de l'acide xanthurénique, preuve d'une carence en vitamine B₆.

Un apport par voie veineuse d'un gramme de vitamine B₆ par jour a amené une régression des signes cutanés et une amélioration des épreuves de surcharge en tryptophane. Le déficit en vitamine B₆, vraisemblablement dû à un trouble de l'absorption intestinale, empêchait la synthèse de la vitamine PP (R. DEGOS - J. CIVATTE).

c - Certains médicaments peuvent entraîner lors de traitements prolongés un état pellagroïde.

- L'ETHIONAMIDE a une action compétitive directe avec la vitamine PP.

- L'ISONIAZIDE intervient par un phénomène de compétition avec la vitamine B₆, dont nous venons de voir le rôle capital dans la synthèse de la vitamine PP.

- Le 6-MERCAPTOPURINE intervient par une inhibition de la synthèse enzymatique nécessaire à la formation de la vitamine PP.

- Des cas de pellagre ont été rapportés au cours de traitements par la chloromycétine (SMEENK).

d - En fait, c'est surtout le syndrome pellagroïde secondaire à un éthylisme chronique sévère qui peut être trompeur. Dans ce cas, en effet la carence vitaminique s'associe à des troubles digestifs.

TRAITEMENT

Les possibilités thérapeutiques actuelles ont fait l'objet d'une mise au point de BRICAIRE et Coll. (1969). Elles peuvent être divisées en trois groupes :

- l'exérèse chirurgicale de la tumeur et de ses métastases,
- les thérapeutiques médicales,
- la radiothérapie.

I - LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

a - Le traitement de choix consiste dans une exérèse chirurgicale radicale de la tumeur primitive et, si possible, des métastases hépatiques par une hépatectomie réglée. Cette attitude est prônée par tous les auteurs. En effet, la tumeur et ses métastases forment une masse sécrétante dont la réduction doit faire disparaître ou tout au moins diminuer les manifestations du syndrome carcinoïdien. Ce traitement est particulièrement indiqué dans la tumeur carcinoïde de l'ovaire qui ne donne pas de métastase hépatique. Ainsi ACAR (1970) a retrouvé, dans la littérature, 13 bons résultats sur 14 malades opérées de tumeurs primitives de l'ovaire avec syndrome carcinoïdien.

Dans le cas des carcinoïdes digestifs ou bronchiques avec métastases hépatiques, les avantages escomptés de ce type d'intervention doivent être mis en balance avec les difficultés et les risques opératoires.

En effet, cette chirurgie d'exérèse est lourde et choquante chez ces sujets fragiles. Et il faudra tenir compte des éléments suivants :

- L'exérèse limitée à la seule lésion primitive ne donne qu'une amélioration très passagère.
- Les tumeurs intestinales primitives sont dans 30 % des cas, selon GEFROY, échelonnées sur toute la hauteur du grêle.
- L'hépatectomie réglée n'est pas pratiquée dans le but d'éliminer complètement les métastases hépatiques ; elle a pour seul objectif de diminuer la masse tumorale sécrétante à l'intérieur d'un organe dont les deux lobes sont souvent envahis.

b - La ligature de l'artère hépatique.

Elle a été pratiquée par MURRAY-LYON et Coll. (1970) chez onze malades porteurs de métastases hépatiques dont trois d'origine carcinofidienne.

Les trois malades ayant un syndrome carcinofidien furent soulagés de leurs symptômes. Une augmentation post-opératoire de l'excrétion urinaire de l'acide 5 H.I.A. prouve bien que la tumeur s'est nécrosée. La normalisation ultérieure du taux de 5 H.I.A. fait penser que la majeure partie de la masse tumorale a été détruite. Les auteurs pratiquent avant l'intervention une perfusion dans l'artère hépatique de 5 fluoro-uracile sous couverture de médicaments antisérotinine et antibradykinine.

II - LES THERAPEUTIQUES MEDICALES

comportent :

- les traitements reposant sur une base physiopathologique,
- la chimiothérapie,
- et les thérapeutiques spécifiques des complications de ce syndrome.

A - LES TRAITEMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

a - Les antisérotinines

Ces médicaments ont une action inhibitrice sur les effets de la Sérotonine par des mécanismes d'action très variables. Ils appartiennent à des groupes chimiques très divers, mais, ils ne modifient pas la synthèse de la Sérotonine.

1 - Les dérivés de l'ergot de seigle

Le LSD 25, l'HYDERGINE ont une action antisérotinique nette. Le METHYSERGIDE est le plus puissant des antisérotiniques. Il aurait une action compétitive directe avec la sérotonine au niveau des récepteurs. Il a été utilisé chez notre malade avec une efficacité certaine sur la diarrhée et les céphalées à la dose de 12 mg par jour pendant 18 mois. Une urographie intra-veineuse pratiquée après un an de traitement ne montrait pas de signe en faveur d'une fibrose rétro-péritonéale. Cette complication peut s'observer au cours des traitements prolongés par le METHYSERGIDE, mais elle peut survenir spontanément au cours d'un syndrome carcinoïdien non traité.

2 - Le DIMETOTIAZINE a une activité antisérotinique notable mais moins intense que le METHYSERGIDE. Le CYPROHEPTADINE est peu utilisé dans le syndrome de BJORK car il a un effet dépressif à forte dose.

En fait, les antisérotiniques semblent avoir une grande variabilité d'action selon les cas et bien souvent leur efficacité s'épuise avec le temps.

b - L'utilisation d'un régime carencé en TRYPTOPHANE (moins de 100 mg par jour) peut être efficace. Mais bien souvent, ce traitement doit être arrêté car il devient souvent inefficace ou accentue les lésions pellagreuses.

c - L'alpha-méthyl DOPA paraît n'être efficace que dans les carcinoïdes sécrétant du 5 Hydroxy-Tryptophane.

d - Plusieurs publications ont été faites sur un inhibiteur de la synthèse de la sérotonine. Le PARACHLOROPHENYLALANINE (ou P.C.P.) (ENGELMAN, 1967 - SHEBA, 1969 - DEROT, 1969 et SATTERLEE, 1970). Ce produit s'est montré très efficace sur le plan biologique mais il entraîne à des doses supérieures à un gramme par jour des troubles neuro-psychiques. Avec une dose de 750 mg par jour de P.C.P., DEROT a obtenu chez une malade une action spectaculaire et rapide sur la diarrhée, un effondrement du taux urinaire de 5 H.I.A. sans anomalie neuro-psychique, sans modification de la formule sanguine après cinq mois de traitement.

e - Les antagonistes spécifiques des bradykinines.

Plusieurs substances ont in vitro une forte action anti-bradykinine, l'aspirine et la phénylbutazone en particulier.

Plusieurs observations ont insisté sur l'efficacité du Largactil sur les flushes (MELMON).

f - La corticothérapie semble n'avoir qu'une action anti-inflammatoire non spécifique. Associée au chloraminophène et prescrite pendant quatre mois chez notre malade, elle n'a eu aucune action.

B - LA CHIMIOTHERAPIE

a - Les moutardes à l'azote

L'Endoxan est bien toléré, il a donné une régression de l'hépatomégalie dans quatre cas sur les huit traités par MENGEL.

Le MELPHALAN est aussi très bien toléré et il présente en plus l'intérêt d'être un antisérotonine. Il a amené une amélioration indiscutable mais passagère chez notre malade.

Le Chloraminophène prescrit pendant quatre mois n'a eu aucune action.

b - Les antimétabolites

Le 5-fluoro-uracile a été utilisé en perfusion dans l'artère hépatique chez deux malades par BRENNAN (1963) avec amélioration notable dans un cas.

La chimiothérapie paraît n'avoir qu'une action passagère sur l'évolution de la tumeur sécrétante lorsqu'elle est faite par voie générale. Elle serait plus active en perfusion dans l'artère hépatique, peut-être dans la mesure où elle entraîne une thrombose de cette artère. Ainsi se trouve réalisé, sur le plan vasculaire, l'équivalent d'une ligature de l'artère hépatique.

C - LES THERAPEUTIQUES SPECIFIQUES DES COMPLICATIONS DU SYNDROME CARCINOÏDIEN

1 - Lorsque la synthèse ou l'action de la Sérotonine ne peuvent être contrôlée, on constate une diarrhée plus ou moins importante qui retentit sur l'état général. L'utilisation d'extraits d'opium ou de sulfate d'atropine permettent le plus souvent une amélioration du transit.

2 - Les troubles du transit, l'anomalie du métabolisme du tryptophane entraînent une perte des protéines qui peut provoquer des oedèmes. Des perfusions de sérum-albumine compensant passagèrement cet état.

3 - Les manifestations pellagreuses dues au déficit en acide nicotinique sont améliorées par l'administration de vitamine PP.

III - LA RADIOTHERAPIE

a - Une télécobaltothérapie pratiquée entre le 28.4.69 et le 30.5.69 sur la région hépatique à la dose de 3 000 rads/tumeur a entraîné chez notre malade une régression complète de l'hépatomégalie qui n'était plus palpable. Par contre, ce traitement n'a eu aucune action sur l'élimination urinaire de l'acide 5 H.I.A. et les symptômes cliniques.

DEROT (1969) a fait une étude comparative de l'action de la radiothérapie dans :

- 12 carcinofides non sécrétants et
- 10 carcinofides sécrétants métastasés.

Il isole de cette analyse trois groupes de faits :

- "La radiothérapie faite à titre complémentaire d'une exérèse tumorale complète semble donner de bons résultats.
- La radiothérapie faite sur la tumeur qui n'a pu être enlevée, qu'elle soit sécrétante ou non, est très généralement inefficace".
- "Par contre, la radiothérapie faite sur les métastases donne des résultats beaucoup moins mauvais".
- Nous avons déjà cité l'observation de ROTH faisant état de la disparition de métastases cutanées d'un carcinofide rectal avec des doses allant de 2 500 à 5 000 rads.

- Dans les dix syndromes carcinofidiens traités par irradiation hépatique analysés par DEROT, il est fait état d'une régression de l'hépatomégalie et d'une régression ou d'une disparition des flushes. Les survies paraissent appréciables (de 2 à 5 ans). Les doses délivrées ont été de 2 000 à 3 700 rads.

b - L'utilisation de substances radio-actives

- SIMON et WARNER (1968) ont traité cinq malades ayant des métastases carcinofides sécrétantes du foie par l'injection de microsphères d'YTRIUM 90 dans l'artère hépatique. Ce procédé, selon ces

auteurs, présenterait peu de risques et a amené une amélioration des manifestations du syndrome.

- L'implantation d'YTRIUM radio-actif dans l'hypophyse a été pratiquée dans un cas par GEFROY avec une amélioration passagère. PITON, dans sa thèse (1967), rapporte une observation où ce type de traitement a amené une régression des manifestations paroxystiques sans diminuer le débit urinaire d'acide 5 H.I.A.. Il est donc bien difficile d'apprécier l'efficacité de cette méthode qui nécessite ultérieurement une opothérapie substitutive et une surveillance clinique rigoureuse.

Le traitement du syndrome carcinofœdien reste dans l'ensemble assez décevant à long terme, sauf dans les rares cas où, en l'absence de métastases hépatiques, une exérèse totale de la tumeur sécrétante a pu être réalisée (carcinofœdes de l'ovaire).

Néanmoins, le traitement apporte une amélioration considérable dans la vie du malade en diminuant ou en faisant disparaître les manifestations vaso-motrices, la diarrhée et les céphalées.

Par contre, les manifestations cutanées permanentes ne semblent pas être influencées par la thérapeutique, mis à part l'érythème pellagroïde.

CONCLUSIONS

Le syndrome carcinoïdien est responsable de manifestations cutanées souvent inaugurales nécessitant donc pour le dermatologue une connaissance de ce syndrome.

L'observation prolongée pendant quatre ans d'un cas particulièrement démonstratif nous a permis d'étudier ce problème surtout sur le plan clinique et thérapeutique. Cette observation est remarquable par la précocité, l'intensité et la diffusion de manifestations cutanées permanentes dont le diagnostic n'a pas été fait d'emblée. Ces signes ont masqué les autres manifestations cutanées paroxystiques et viscérales évocables du syndrome.

Ce cas souligne également la grande valeur de l'hépatomégalie, la supériorité de l'artériographie sélective par rapport au scintigramme hépatique, le grand intérêt diagnostique et évolutif du taux de l'acide 5 H.I.A. qui était au début particulièrement élevé.

Après un bref rappel des signes cliniques, biologiques et des notions récentes sur le plan anatomique, l'étude détaillée des différentes manifestations cutanées du syndrome carcinoïdien est faite :

- phénomènes vaso-moteurs paroxystiques,
- télangiectasies et érythème permanent,
- pigmentation et syndrome pellagroïde,
- métastases cutanées, nodulaires, violacées,

et les manifestations plus rares, en particulier :

- les modifications sclérodermiques des membres inférieurs,
- la pachydermie plicaturée du cuir chevelu et du front.

Pour chacune de ces manifestations cutanées, le mécanisme physiopathologique, le rôle respectif de la sérotonine et des kinines est discuté.

Les diagnostics différentiels des manifestations paroxystiques avec les autres "flushes" et surtout ceux des manifestations permanentes sont étudiés en détail, ce sujet ayant fait l'objet de peu d'études en dermatologie.

Ce cas amène enfin à étudier les thérapeutiques actuelles de ce syndrome endocrino-métabolique et tumoral. Plusieurs nous ont paru d'un intérêt réel :

- Le traitement médical compensateur avec les substances antisérotonines en particulier le METHYSERGIDE.
- La chimiothérapie dont le meilleur agent est actuellement le MELPHALAN par sa double action antisérotonine et cytostatique mais dont l'effet s'épuise.
- La cobalthérapie hépatique entraîne une régression de l'hépatomégalie et des manifestations paroxystiques.

Les méthodes chirurgicales, en particulier la ligature de l'artère hépatique, ont été jusqu'ici refusées pour notre malade devant la difficulté d'appréciation de la valeur de ces interventions et l'impossibilité d'une exérèse. Dans une forme de début, la chirurgie est impérative.

Ainsi, devant des manifestations cutanées vaso-motrices ou une érythrose avec télangiectasies du visage, il faut évoquer la possibilité d'un syndrome carcinofidien et savoir rechercher les autres manifestations générales de ce syndrome notamment :

- une dyspnée paroxystique,
- des accès de diarrhée,
- une hépatomégalie nodulaire et
- une élévation du débit urinaire de l'acide 5 H.I.A.

Vu, le Président de Thèse
Professeur R. DEGOS

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur E. FOURNIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

ACAR (J.) - AURIOL (M.) - LAINE (R.) -

Cardiopathie carcinofde et tumeur de l'ovaire.
Ann. Méd. Int., 1970, 121, n° 3, p. 329-340.

BEAN (S.F.) et FUSARO (R.M.) -

Manifestations inhabituelles du syndrome carcinofde.
Rapport d'un cas.
Arch. of Derm., Sept. 1968, 98, n° 3, 268-269. Biblio.

BEL (M.A.) -

Sérotonine, ant-sérotonine et dumping-syndrome des gastrectomisés.
Le Journal de Médecine de Lyon, n° spécial, 75.78,
p. 107-112, oct. 1966.

BERNARD (J.) -

Maladies du sang.
E.M. Flammarion.

BIÖRK (G.) - AXEN (O.) et THORSON (A.) -

Unusual cyanosis in boy with congenital pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency fatal outcome after angiocardiology. 1ère observation.
Amer. Heart J., 44, 143-148, 1952.

BRENNAN (M.J.) -

5-fluoro-uracil treatment of liver metastases by continuous hepatic artery infusion via Cournand catheter.
Annals of surgery, 1963, 158, n° 3, p. 405-413.

BRICAIRE (M.) - MODIGLIANI (E.) - JOLY (J.) et VILDE (J.L.) -
 L'hypertrophie des glandes salivaires au cours du syndrome carcinoïde.
 Ann. Méd. int., févr. 1969, 120, n° 2, pp. 85-96.

BRIDGES (J.M.) - GIBSON (J.B.) - LOUGHRIDGE (L.W.) -
 MONTGOMERY (D.A.D.) -
 Carcinoid syndrome with Pellagrous dermatitis.
 Brit. J. Surg., 1957, 45, 117-122.

BRUNSTING (L.A.) - MONTGOMERY (H.) - KIERLAND (R.R.) -
 PERRY (H.) et WINKELMANN (R.K.) -
 Functioning carcinoid with metastases. Non toxic thyroïdite. Neurodermite, lower legs, vitiligo.
 Arch. of Dermato., 1957, p. 769.

CASSIDY (M.A.) -
 Association of carcinoid lesion and flushing of the skin.
 Proc. Royal Soc. Med., 24, 1, 139, 1930.

DEGOS (R.) -
 Dermatologie - 2 tomes.
 E.M. Flammarion.

DEPARIS (M.) - SORS (CH.) - MANIGAND (G.) et SARRAZIN (A.) -
 Les carcinoïdoses sécrétantes d'origine bronchique.
 Rev. tub. pneum., 1952, 26, 417.

DEROT (M.) - FREYCHET (P.) et CASTEL (A.) -
 Etude clinique, anatomique et biologique de 2 observations de syndrome carcinoïde accompagnant une tumeur du diverticule de Meckel et une tumeur iléale.
 Ann. Méd. Int., 120, n° 11, pp. 729-738.

DREUX (C.) -
 Déviations pathologiques du métabolisme du tryptophane et leur exploration biochimique.
 Ann. Bio. clin., 1968, 26, n° 1-2, 57-72.

DREUX (C.) -
 Dosage de la Sérotonine et de certains dérivés du tryptophane dans le sang, les urines et les tissus. (1968).
 In "Sérotonine et pathologie digestive", imp. Wallon, Vichy.

DREUX (C.) et INGRAND (J.) -

Syndrome carcinoïdien. Etude biologique et thérapeutique.
Soc. Méd. Hôp. de Paris, 119, 1968, n° 4, p. 403-412.

DIDISHEIM (P.) -

Thromb. Diath. Haemorrh., 1969, 36, p. 211.

ENGELMAN (K.) - LOVENBERG (W.) and SJOERSMA (A.) -

Inhibition of serotonin syntheses by parachloro-phenylalanin in carcinoid syndrome.
New England J. Med., 1967, 277, 1103.

EVEN Philippe -

Les carcinoïdes bronchiques, étude clinique, histologique ultra-structurale et biochimique.
Thèse Paris, 1964, (n° 769).

FLEISCHMAJER (R.) - HYMAN (A.B.) (New-York) -

Clinical signifiacnce of derangements of tryptophan metabolism. A review of Pellagra, carcinoid and Hartnup's disease).

Archives of dermatology, vol. 84, n° 4, oct. 1961, pp. 563-573.

FRANK (H.D.) and LIEBERTHAL (M.M.) -

Carcinoid syndrome originating in bronchial adenoma.
Arch. Int. Med., 111, 791, 1963.

GEFFROY (Y.) - LAUMONER (R.) et MATRAY (F.) -

Les tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle.
Rev. Prat., 1967, 17, n° 6, 727-745.

GEFFROY (Y.) -

Le syndrome carcinoïdien.
Pathologie et Biologie, nov. 1964, 12, n° 21-22, pp. 1110-1121.

GAJDOS (A.) -

La Sérotonine.
Presse médicale, 24 oct. 1970, 78, n° 44, p. 1929.

GOSSET (A.) et MASSON (P.) -

Tumeurs endocrines de l'appendice.
Presse Méd., 22, 237, 1914.

GULLEDGE (A.D.) et All. -

Cutaneous flushing as a primary manifestation of functioning insulinoma. Report of a case.
Mayo Clin. proc., 42, 547-550, sept. 1967.

HEWITT (J.) - LEIBOWITCH (M.) - CLAUVEL (J.P.) et ESCANDE (J.P.) -

Les manifestations cutanées des cryoglobulines.
Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph., 1970, 77, n° 5, pp. 559-668.

HIMBERT (J.) - EVEN (Ph.) - GROSGOGEAT (Y.) - LETAC -

Cardiopathie carcinofde. Nouvelle observation clinique, hémodynamique, biologique et anatomique.
Arch. Mal. du Coeur, 1965, 58, n° 11, 1638-1666.

JUSTIN-BESANÇON (L.) - GRIVAUX (M.) - EVEN (Ph.) -
VERNANT (P.) - DELAVIERRE (Ph.) -

Syndrome et cardiopathie carcinofde.
Un nouveau cas et revue de la littérature.
Sem. des Hôp., 20 déc. 1965, 41, n° 53/8, 3064-3078.

KUIPER (D.H.) - GRACIE (W.A.) et POLLARD (H.M.) -

Cancer, 25, n° 6, 1424-1430.

LECOMTE (J.) - FRANCHIMONT (P.) -

Quelques actions vasculaires de la 5-hydroxy-tryptamine
In "Sérotonine et pathologie digestive", 1968.
Imp. Wallon, Vichy.

LEMENAGER (J.) - ROUSSELOT (J.) - BEZARD (J.) - IZARD (J.) -
EVRARD (C.) et MATRAY (F.) -

Carcinofde bronchique avec syndrome carcinofde.
Journal français de médecine et de chirurgie thoracique.
1965, 23, 661-671.

LENEGRE (J.) - HIMBERT (J.) - EVEN (P.) - GROSGOGEAT (Y.) -
LETAC (B.) -

La cardiopathie carcinofde (une nouvelle observation clinique, biologique et anatomique).
Arch. Mal. Coeur, 1965.

LEVER (W.F.) -

Histopathologie de la peau.
Traduit par A. BOURLOND - Masson, 1969, p. 575.
"Métastases cutanées des carcinofdes".

LEVINE (R.J.) and SJOERDSMA (A.) -

Pressor amines and the carcinoid flush.
Annals of Intern. Med., vol. 58, n° 5, pp. 818-828,
(May 1963).

LOTITO (Ch. A.) - MENGEL (Ch. E.) -

Effect of melphalan in the malignant carcinoid syndrome.
Arch. Intern. Med., 1969, 124, 36.

MAC DONALD (R.A.) -

Study of 336 carcinoids of gastro-intestinal tract.
Report of four new cases of carcinoid syndrom.
Ann. J. Med., 1956, 21, 867-878.

MASSON (D.T.) and MELMON (K.L.) -

New understanding of the mechanism of carcinoid flush.
Ann. Int. Med., 1966, 65, 1334.

MELMON (K.L.) -

Kinins.
Amer. J. Med., 1967, 43, 153.

MELMON (K.L.) - SJOERDSMA (A.) -

Distinctive clinical and therapeutic aspects of the syndrome
associated with bronchial carcinoid tumors.
Am. J. Med., 39, 568-581, 1965.

MENGEL (L.E.) -

Manifestations cutanées du syndrome carcinofide malin.
Prurit sévère et taches oranges.
Ann. Int. Med., 1963, 58, n° 6, 989-993.

MENGEL (C.E.) -

Therapy of the malignant carcinoid syndrome.
Ann. Inter. Med., 1965, 62, 587.

MESCON (H.) -

Carcinoid syndrome of small intestine with metastasis of
liver.
Arch. of Dermat., 1960, 82, p. 460.

MINETTO (E.) - LAVEZZARO (G.) - QUAGLIA (V.) et GABASIO (S.)

Le syndrome carcinofide bronchique. Observation person-
nelle et revue de la littérature.
Presse Médicale, 1969, 77, n° 37, 1287-1288.

MOZZICONACCI (P.) - BOISSE (J.) - LEMONNIER (A.) et CHARPENTIER (C.) -

Les maladies métaboliques des acides aminés avec arriération mentale.

L'expansion scientifique, 1968.

MURRAY - LYON (I.M.) -

Treatment of secondary hepatic tumours by ligation of hepatic artery and infusion of cytotoxic drugs.

The Lancet, 1970, july 25, 172-175.

O'NEAL (L.W.) - KIPNIS (D.M.) - LUSE (S.A.) -

Secretion of various endocrine substances by ACTH secreting tumors gastrin, melanotropin norepinephrine, serotonin parathormone, vasopressin, glucagon.

Cancer, 1968, vol, 21, 1218-1232.

PAGES (A.) -

Contribution à l'étude des cellules claires de FEYRTER.

Biol. Méd., 1956, 484.

PAGES (A.) -

Tumeurs carcinofides, bilan provisoire et perspective.

Biol. Méd., 1967, 65, 421.

PAGES (A.) -

Les carcinofides digestifs et leur parenté pathologique.

In "Sérotonine et pathologie digestive".

Symposium international de Vichy, 1968. Imp. Wallon, Vichy.

PAUPE (J.) -

Les kinines.

Ann. Méd. Int., janv. 1969, n° 1, p. 1 à 10.

PECH (A.) - GARCIN (M.) -

Les algies cranio-faciales non migraineuses.

Editions Sandoz, 1966.

PEDINIELLI (L.) - QUILICHINI (R.) et DUMAS (B.) -

Les carcinofides du tube digestif (A propos de 3 cas dont 2 sécrétants).

Marseille médical, 1969, n° 7-8, 591-597.

PERNOW (B.) and WALDENSTRÖM (J.) -

Determination of 5-hydroxy-tryptamine, 5 H.I.A.A.
and Histamine in 33 cases of carcinoid tumor (Argentaffi-
noma).
Amer. J. Med., 23, 16, 1957.

PETERKIN (G.A.G.) et MACHILLAN (J.B.) -

Arch. of Dermato (1959), vol. 80, n° 5, p. 564-569.

PITON Michel -

Les tumeurs carcinoides du grêle.
Thèse Paris, n° 692, 1967.

OATES (J.A.) -

Release of a kinin peptide in the carcinoid syndrome.
Lancet, 1, 514, 1964.

REINGOLD (I.M.) - ESCOVITZ (W.E.) -

Metastatic cutaneous carcinoid : Report of case of func-
tioning malignant bronchial carcinoid.
Arch. of Dermato., 82, 917-975, 1960.

ROOK (A.) - WILKINSON (D.S.) - EBLING (F.J.G.) -

Blushing and flushing.
Textbook of dermatology, tome II, p. 1584-1585.

ROTH (M.) -

Carcinoid of the rectum. A case report of radiosensitivity
of nodular metastases of the skin.
Amer. J. Roentgen., 1961, 86-97.

RUDNER (E.J.) - LENTZ (C.) and BROWN (J.) -

Brachial carcinoid tumor with metastases.
Arch. of Dermato., 1965, 92, p. 73-75.

SAGHER (F.) et Z. EVEN - PAZ -

Mastocytosis and the mast cell.
S. Karger Basel New-York, 1967.

SAVIER (Ch. H.) -

Les tumeurs carcinoides sécrétantes.
Contribution à l'étude de leurs lésions cardio-vasculaires.
Thèse Paris, 1960.

SANDLER (M.) - KARIM (S.M.M.) - WILLIAMS (E.D.) -

Prostaglandins in amine peptide secreting tumours.
Lancet, 1968, p. 1053-1054.

SATTERLEE (W.G.) - SERPICK (A.) - BIANCHINE -

The carcinoid syndrome chronic treatment with Para-chloro-phenylalanine.
Ann. Int. Med., 1970, vol. 72, n° 6, p. 919.

SCHUERMANN (M.) and HORNSTEIN (O.) -

Changes in oral mucosa in malignant intestinal carcinoidosis.
Dermatologica, 1957, 115, 641-648.

SIGUIER (F.) - LEGER (L.) - GODEAU (P.) - HERREMAN (G.) - LAMAIGRE (G.) et LEROUX-ROBERT (A.) -

Cardiopathie carcinofde.
Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1968, 119, n° 4, pp. 389-402.

SIGUIER (F.) -

Les maladies-vedettes.
Masson, 1957.

SIMON (N.) - WARNER (R.R.P.) - BARON (M.G.) - RUDAVSKY (A.Z.)

Amer. J. of Roentg., 1968, Vol. 102, n° 3, 552.

SJOERDSMA (A.) - WEISSBACH (H.) and UDENFRIEND (S.) -

A clinical, physiological and biochemical study of patients with malignant carcinoid.
Amer. J. Med., 1956, 20, 520-532.

SMEENK (G.) - HULSMANS (H.A.M.) -

Dermatological and biochemical anomalies in two patients with pellagroid syndromes.
Dermatologica, 1969, 138, 295-302.

SOKOLOFF (B.) -

Carcinoid and Serotonin. Recent results in cancer research.
n° 15, 1968, New-York.

STANLEY - WEITZNER -

Carcinoid of Meckel's diverticulum.
Cancer 1969, vol. 23, p. 1436.

THIERS (H.) - FAYOLLE (J.) - COEUR (P.) et LAURENT (J.) -

Erythème scarlatiniforme fixe avec rushs congestifs, symptomatique d'une hémopathie lympho-réticulaire chronique.
Bull. Soc. Fr. Dermat. et syph., 1969, p. 879.

TOOMEY (F.) and FELSON (B.) -

Osteoblastic bone metastasis in gastrointestinal and bronchial carcinofds.
Amer. J. Roentg., 1960, 83, 709-715.

TOURAINÉ (A.) - SOLENTE (G.) - GOLE (L.) -

La pachydermie plicaturée avec pachypériostose des extrémités.
Presse Méd., 1935, 43, 1820-1824.

TOURAINÉ (R.) -

Les accidents cutanés des traitements antidiabétiques.
Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1966.

WALDENSTRÖM (J.) and LJUNGBERG (Edward) -

Carcinofdtumörer och vasomotorik.
Ett papekande, Svenska läk-sällsk förhandl., 50, 690-692,
(Mar. 27) 1953.

VAN DER SLUYS VEER (J.) - CHOUFOER (J.G.) - QUERIDO (A.) -

Metastasing islet cell tumor of the pancreas associated with hypoglycemia and carcinofd syndrome.
Lancet, 1964, I, 1416.

WASER (P.G.) - WICKER-LUTHI (V.) - WENZL (H.) -

Tumeurs carcinofdes et 14 C-hydroxy-tryptophanne.
Schweiz. Med. Wschr., 1970, 100, n° 19, 823-827.

WEISS (L.) - INGRAM (M.) -

Adenomatofd bronchial tumors.
Cancer 1961, 14, 161.

WELTI (J.J.) - DUHAMEL (J.) - CRISTOL (R.) - CAVAILLES (J.) -
SAVIER (Ch. H.) - FACQUET (J.) -

2 cas de cardiopathie carcinofde avec ponction biopsie du foie et étude hémodynamique.
Bull. S.M. des Hôp. de Paris, 1961, p. 70 à 76.

WELTI (J.J.) - DUHAMEL (J.) - BERNHEIM (R.) -

Un cas de syndrome avec métastases sous cutanées et insuffisance tricuspidiennne.

Bull. S. Méd. Hôp. de Paris, 1961, p. 77.

WEREIDE (K.) et NESET (G.) -

Skin manifestations in carcinofid syndrom.

Acta Dermato. Venero., 1961, 41, n° 4, 264-276.

WILLIAMS (E.D.) and SANDLER (M.) -

Classification of carcinofid tumors.

Lancet, 1, 238-239, 1963.

WONG (V.G.) and MELMON (K.) -

Ophthalmic manifestation of carcinofid flush.

N. Engl. J. Med., 1967, 277, n° 8, 406-409.

ZARAFONETIS (C.J.D.) - LORBER (S.H.) et HANSON (S.M.) -

Association of fonctionning carcinofid syndrom and scleroderma.

Am. J. M. Sc., 1958, 236, 1, 14.

ZEITLIN (I.J.) and SMITH (A.N.) -

5-hydroxyindoles and kinins in the carcinofid and dumping syndrome.

Lancet, 1966, 2, 986.

ROBCIS (L.) -

Les manifestations cutanées des cryoglobulinémies.

Thèse Paris 1971.

